Über die Wirkung androgener Hormone auf die lymphatischen Organe und das Immunsystem

(Eine Literaturübersicht)

Ernst G. Schrott

1979

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545801_0045

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Prof. Dr. med. H. J. Karl
Dekan: Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 30.1.1979

AUS DER II. MEDIZINISCHEN KLINIK, KLINIKUM GROSSHADERN
MÜNCHEN
Prof. Dr. med. H. J. Karl

Über die Wirkung androgener Hormone auf die lymphatischen Organe und das Immunsystem

(Eine Literaturübersicht)

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in
der gesamten Medizin verfaßt und
dem Fachbereich Medizin der
Ludwig - Maximilians - Universität
zu München

vorgelegt von
Ernst Schrott
aus Güntersdorf

München 1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

MEINEN ELTERN

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. H. J. Karl für die liebenswürdige Beratung bei der Auswahl des Arbeitsbereiches und die Überlassung des Themas.

Herrn Prof. Dr. med. M. A. Fathe danke ich herzlich für seine wertvolle Zeit die er geopfert hat, das Manuskript zu prüfen, sowie für seine Hinweise, Auskünfte und fördernden Worte, die mir äußerst nützlich waren.

Herr Dr. med. H. J. Bauer, vormals wissenschaftlicher Assistent von Prof. Dr. med. Karl, hat mich in das Wissensgebiet eingewiesen. Ihm bin ich zu ausdrücklichem Dank verpflichtet. Seine Vorschläge zur Methodik des Einarbeitens und seine weiteren Anregungen haben mir viel Zeit erspart.

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

Einleitung 1

Hauptteil :

I. WIRKUNG ANDROGENER HORMONE AUF DIE MORPHOLOGIE LYMPHATISCHER ORGANE 3

A. Thymus 4

1. Einfluß der Gonaden auf Wachstum und Involution des Thymus 4

Gonadektomie 4

2. Die Wirkung androgener Hormone 5

3. Histologische Veränderungen 7

a. Rindenanteil 7

b. Markanteil 9

c. Epitheloide Zellen 9

d. Stroma 13

e. Makroskopisches Bild 13

f. Veränderungen nach Orchidektomie 13

g. Interpretation der Gewebsveränderungen 14

B. Bursa Fabricii 19

1. Einfluß der Gonaden 19

2. Einfluß androgener Hormone auf die Entwicklung der Bursa 19

a. Bedeutung des Zeitpunkts und der Dosis der Androgenapplikation 20

b. Strukturelle Wirkungsunterschiede 21

c. Angriffspunkte der Androgenwirkung 21

d. Antikörperbildung und zelluläre Abwehr hormonell busektomierter Küken 22

Seite

C. Periphere lymphatische Organe 24

1. Tierexperimentelle Studien 24

a. Gewichts- und Größenveränderungen 24

b. Histologische Veränderungen 25

c. Mitoseaktivität 26

d. Orchidektomie 26

2. Befunde am Menschen 27

3. Reifendes lymphatisches System 27

4. Zusammenfassung und Interpretation 28

II. WIRKUNG ANDROGENER HORMONE AUF ABWEHRZELLEN DES KNOCHENMARKS 31

A. Neutrophile Granulozyten 31

1. Tierexperimentelle Studien 31

2. In-vitro-Untersuchung an menschlichem Knochenmark 32

3. Klinische Beobachtungen 32

B. Eosinophile Granulozyten 35

1. Tierversuche 35

2. Klinische Anwendung 35

C. Lymphozyten 37

Die selektive Wirkung androgener Hormone 37

a. Tierversuche 37

b. Beobachtungen am Menschen 38

D. Interpretation der Wirkung androgener Hormone auf die Blutzellen 40

Seite

III. METABOLISMUS DER ANDROGENEN HORMONE UND WIRKUNGSMECHANISMUS AUF ZELLULÄRER EBENE IN LYMPHATISCHEN ORGANEN 43

A. Stoffwechsel androgener Hormone 43
1. Thymus 43
2. Milz 45
3. Lymphozyten und Granulozyten 45

B. Wirkung androgener Hormone auf den Stoffwechsel lymphatischer Organe 47
1. Endogene Respiration, Glukoseoxidation und Sauerstoffverbrauch in Thymus, Bursa Fabricius, Lymphknoten und Milz 47
2. Proteinstoffwechsel 48
a. Proteinsynthese 49
b. Proteinabbau 50
3. Vitamin C-Stoffwechsel 51
4. Zusammenfassung der Stoffwechselwirkungen 53
5. Intrazellulärer Transport androgener Hormone 56
a. Bindung an Rezeptoren? 56
b. Chromatinbindung 57

IV. BEDEUTUNG ANDROGENER HORMONE FÜR DIE IMMUNOLOGISCHE ABWEHRFÄHIGKEIT 58

A. Die Überlegenheit des weiblichen Organismus in der Immunität 58
B. Kastration und Immunität 62
1. Zusammenfassender Überblick über die tierexperimentellen Ergebnisse 62
2. Zelluläre Abwehr 63

Seite

a. Abstoßung von Hautallotransplantaten 63
b. Hemmung des Wachstums von Tumoren 64
c. Tuberkulose und Syphilis 65
d. Oxazolon 65
e. Erythrozyten 67
3. Kastration und humorale Antikörperbildung 67
a. Thymusabhängige Antigene 67
b. Thymusunabhängige Antigene 68
4. Mechanismus der Wirkung von Kastration auf die Immunität 70
a. Die Hauptrolle des Thymus 70
b. Zelluläre Immunität 71
c. Humorale Immunität 72
d. Lymphknoten und Milz 73

C. Androgene Hormone und Immunität 75
1. Thymusabhängige zelluläre Abwehr 76
a. Hauttransplantationsimmunität 76
b. Abwehr gegen Tumorzellen 78
c. Tuberkulose, Syphilis, Virusinfektion 79
d. Überempfindlichkeit vom verzögerten Typ 80
2. Thymusabhängige humorale Abwehr 80
Reaktion auf Fremderythrozyten 80
3. Thymusunabhängige Immunreaktionen 81
a. Anabole, antikörperstimulierende Wirkung 82
b Bakteriostatische Wirkung androgener Hormone .. 84
4. Weitere Faktoren die eine verminderte Resistenz nach androgenen Hormonen bedingen 85
a. Hemmung der Antigen-Antikörper-Interaktion 85
b. Stammesunterschiede 85
c. Geschlechtsunterschiede 86

Seite

d. Dosis 86

e. Proteinsynthese und Virusinfektion 87

f. Hemmung der Proteinsynthese und der Interferonbildung 87

5. Die Rolle anaboler und kataboler Hormone im Infektionsablauf 88

V. ANDROGENE HORMONE UND RETIKULOENDOTHELIALES SYSTEM 91

A. Experimentelle Untersuchungen 91

B. Mechanismus der Interaktion von Androgenen und Östrogenen 92

VI. ANDROGENE HORMONE UND ENTZÜNDUNGEN 93

A. Akute Fremdkörperreaktion im Tierversuch 93

B. Arthritis, Thyreoiditis, Nephritis 94

C. Kapillarpermeabilität, Histamin, Kinin, Mastzellen ... 95

D. Proliferative Vorgänge im Verlauf der Entzündung 95

E. Klinische Anwendung 97

Schluß : Zusammenfassung 99

Anhang : Tabellen 103

Literaturverzeichnis 113

EINLEITUNG

Der Einfluß androgener Hormone auf die lymphatischen Organe und das Immunsystem wird von der Immunoendokrinologie untersucht, einer mittlerweile eigenständigen Forschungsrichtung der Endokrinologen. Seit der ersten zusammenfassenden Darstellung immunologischer Wirkungen von Hormonen durch DOUGHERTY (77) vor 26 Jahren, hat sich dieses interdisziplinäre Gebiet durch eine Vielzahl an neuen Erkenntnissen über gewisse Hormone, wie etwa die Glukokortikoide, bereichert. Dies gilt jedoch nicht für die androgenen Hormone. Deren Wirkungen auf das lymphatische und immunologische System wurden weitaus seltener untersucht. Die vorwiegend tierexperimentellen Ergebnisse schienen einander vielfach zu widersprechen, und wenige Resultate erwiesen sich als verläßlich.

Zwar bot sich eine relative breite Palette an Einzelergebnissen dar; ein übersichtliches Gesamtbild und richtungsweisende Fakten fehlten jedoch. Studien am Menschen konnten deshalb bisher kaum erfolgversprechend durchgeführt werden. Es mangelte vor allem an einem statistischen Vergleich und einer übersichtlichen Darstellung, Interpretation und Zuordnung der morphologischen, immunologisch humoralen, zellulären, intrazellulären und biochemischen Veränderungen.
Andererseits wurde eine Aufschlüsselung der Ergebnisse hinsichtlich der Bedeutung von Hormonqualität und -quantität, Zeitpunkt Dauer und Art der Applikation, sowie Geschlecht und Alter der Tierspezies nicht durchgeführt.

Die vorliegende Arbeit wurde mit dem Ziel verfaßt, aus einer möglichst vollständigen Sammlung und Auswertung der vorhandenen Li-

teratur zur Lösung der ungeklärten Fragestellungen beizutragen, um ein klareres Bild von der Wirkungsweise androgener Hormone auf die lymphatischen Organe und das Immunsystem zu gewinnen.

I. WIRKUNG ANDROGENER HORMONE AUF DIE MORPHOLOGIE DER LYMPHATISCHEN ORGANE

Die Bursa Fabricius der Vögel oder die bursaäquivalenten Organe der Säugetiere und des Menschen gelten zusammen mit dem Thymus als zentrale Steuerungsorgane des Immunsystems (82, 126). Als untergeordnete Organe der Peripherie betrachtet man Lymphknoten und Milz.

In den folgenden Kapiteln wurde versucht, strukturelle und morphologische Veränderungen lymphatischer Organe nach der Einwirkung androgener Hormone zusammenfassend darzustellen. Das Kapitel über die Bursa Fabricius ist ausführlicher, als der Bedeutung für die Humanmedizin zukommen mag. Als Modell für die Entwicklung der humoralen Immunität wurde jedoch gerade an diesem Organ intensiv geforscht, sodaß eine umfassendere Zusammenschau gerechtfertigt erscheint. Über die Wirkung androgener Hormone auf bursaäquivalente Organe, wie Appendix vermiformis, Rachenmandeln und Peyersche Plaques, wurde andererseits nahezu nichts publiziert. Die wenigen Hinweise, die sich fast ausschließlich auf die Peyerschen Plaques beziehen, wurden in die Besprechung der peripheren lymphatischen Organe eingereiht.
Das Knochenmark - das wichtigste Äquivalent zur Bursa der Vögel bei Säugetier und Mensch - wird in einem eigenen Kapitel abgehandelt, da es als allgemeine Blutbildungsstätte neben lymphoiden Immunzellen auch andere Zellen der Abwehr produziert.

A. THYMUS

1. EINFLUSS DER GONADEN AUF WACHSTUM UND INVOLUTION DES THYMUS

Der Thymus beginnt bei Vögeln, Säugetieren und dem Menschen seine physiologische Altersinvolution zu Beginn der sexuellen Reifung, also während der erhöhten hormonellen Aktivität der Gonaden (24, 73, 116, 126(S. 175)). Andererseits findet eine Beschleunigung des Thymuswachstums in Zeiten der geringsten Produktion von Geschlechtshormonen statt (143). Der naheliegende Schluß, daß androgene und östrogene Hormone mittelbar oder unmittelbar den Thymus supprimieren könnten, war der Anlaß für zahlreiche Tierexperimente und Beobachtungen am Menschen.

Gonadektomie

Es zeigt sich, daß Ovariektomie oder Orchidektomie bei nahezu allen Arten von Haustieren, Laboratoriumstieren und beim Menschen, in jeder Alterstufe, bis ins hohe Greisenalter, eine relative oder absolute Zunahme von Thymusgewebe bewirken (53, 77, 84, 116, 154, 159). Wurden zum Beispiel Mäuse oder Ratten präpubertär orchidektomiert, dann nahm das Gewicht des Thymus zu, im Vergleich zu normalen Tieren. Diese Gewichtserhöhung entsprach aber keiner echten Massenzunahme, sondern nur einer verzögerten Atrophie (48, 49, 53, 55, 197).

Postpubertäre Orchidektomie verursachte dagegen eine echte Massenzunahme des Thymus (48). Diese echte Hypertrophie konnte auch bei sehr alten Tieren durch Kastration noch erzielt werden (55, 197).

Obwohl nach dem Entfernen der Hoden vor der Pubertät das Thymusgewebe langsamer atrophierte als bei Kontrolltieren, wurde das Einsetzen der Thymusinvolution zeitlich nicht verzögert (55).

Die Verhältnisse nach Orchidektomie beim Menschen wurden kaum beschrieben. Eine Thymushyperplasie soll bei Eunuchen ein häufiger Befund sein. Detaillierte Angaben dazu fehlen allerdings im Schriftgut (88).

2. DIE WIRKUNG ANDROGENER HORMONE

Bei der experimentellen exogenen Zufuhr natürlicher oder synthetischer Androgene bestätigte sich die nach den Kastrationsversuchen gefolgerte Vermutung: androgene Hormone verzögern neben den Glukokortikoiden Gestagenen und Östrogenen (168) auffallend wirksam das Wachstum des Thymus und beschleunigen deutlich seine Rückbildung (9, 20, 65, 77, 84 99, 100, 102, 109, 110, 138, 146, 148, 156, 162, 165 169, 191, 197, 206, 207, 222, 240, 264). Sogar bei orchidektomierten Tieren konnte dies nachgewiesen werden (48, 49, 88, 231).

Es stellt sich damit natürlich die Frage, ob die männlichen Geschlechtshormone selbst und direkt am Thymus angreifen oder ob sekundäre Regelkreisverstellungen im System Hypophyse-Nebenniere-Schilddrüse den Effekt bestimmen. Mehrere Autoren haben sich mit diesem Problem beschäftigt (16, 48, 65, 86, 116 151, 196, 231, 265).

Auf Grund von Tierversuchen konnte bewiesen werden, daß die androgenen Hormone tatsächlich unmittelbar thymuskatabol wirken. Verschiedene Hormone des endokrinen Systems, wie STH, Thyroxin, Nebennierenrindenhormone, ACTH und die Gonadotropine können zwar mehr oder weniger ansteigen oder abfallen, entscheidend ist jedoch die Anwesenheit der Androgene selbst. FRIEDMANN et al. (95) demonstrierten, daß Testosteron sogar bei lokaler Injektion im Thymusgewebe eine umschriebene Atropie verursacht, und zwar als Folge der spezifischen katabolen Aktivität des Hormons.

In Tabelle I sind alle androgen wirksamen Steroidhormone aufgeführt, deren thymushemmende Eigenschaft belegt wurde. Sowohl natürliche als auch synthetische Hormone konnten darin eingereiht werden. Das von den Hoden produzierte Androsteron erwies sich dabei neben Testosteronpropionat als eines der aktivsten Androgene. Bei Ratten hemmten diese beiden Verbindungen etwa vierfach so stark wie Testosteron (197).

Offenbar existiert ein erkennbarer Geschlechtsunterschied in der Wirksamkeit androgener Hormone auf Thymusgewebe nicht (55, 90). Wohl aber ist die Höhe der Dosis maßgebend. PLAGGE (197) bemerkte, daß nach Testosteron in sehr kleiner Menge injeziert, bei Ratten nicht eine Atrophie wie nach höheren Dosen, sondern eine Hypertrophie des Immunorgans erfolgt.

3. HISTOLOGISCHE VERÄNDERUNGEN

Der Gewichtsabnahme des Thymus nach androgenen Steroidhormonen und der relativen oder absoluten Hypertrophie nach Hormonentzug durch Orchidektomie entsprechen histologische Veränderungen in Parenchym und Stroma (48, 55, 56, 65, 73, 91, 109, 231, 232, 240, 265). In Abb.1 wird das histologische Schnittbild eines normal ausgebildeten Thymusläppchens mit dem atrophischen Erscheinungsbild nach der Einwirkung eines androgenen Hormons (Abb. 2) verglichen.

Folgende Beschreibungen treffen für den Thymus der Ratte zu. Sie sind eine Zusammenfassung und Synthese der Versuchsergebnisse verschiedener Laboratorien.

a. Rindenanteil

Die auffälligsten Rückbildungen wurden im Thymuskortex beobachtet. Normalerweise ist der Rindenanteil der Läppchen mit Zellen dicht bepackt. Vor allem kleine Lymphozyten (Thymozyten) umsäumen zahlreich die wenigen, verstreut liegenden, größeren mononukleären Zellen (Retikulumzellen, große basophile Lymphozyten) (8). Nach androgenen Hormonen waren die mononukleären Zellen scheinbar vermehrt (91, 109, 231). Diese traten jedoch nur deshalb mehr in Erscheinung, weil die Zahl der kleinen (kurzlebigen) Lymphozyten drastisch abnahm (55, 91, 102, 109, 231, 232, 240, 265). Dennoch war, selbst auf dem Höhepunkt der Veränderungen, immer noch eine geringe Anzahl zu sehen (91).
Die Lymphozytenentleerung war vor allem in den peripheren Rindenbezirken am auffälligsten. Dort fanden sich auch die meisten Degenerationen an Retikulumzellen (109) (s. auch S. 10). Die im unbedarften Thymus deutlich sichtbare Grenze von Rinde und Mark, wurde durch die Aufklärung der Zelldichte im Rindenteil verwischt (91, 232).

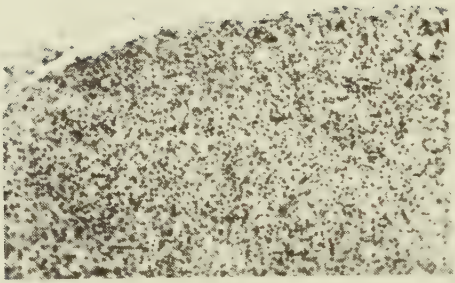

Abb. 1: Normaler Thymuskortex einer Ratte: homogene Proliferation lymphoider Zellen. Lit. GREGOIRE, C. (109).

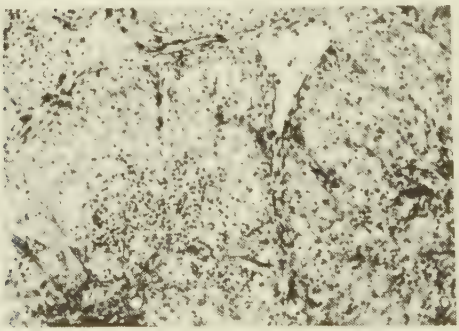

Abb. 2: Thymuskortex nach Testoviron (13,5mg): zahlreiche Degenerationen epithelialer Zellen, besonders in der Peripherie der Läppchen, wo Lymphozyten nur spärlich vorhanden sind oder fehlen. Lit: GREGOIRE, C. (109).

b. Markanteil

Anders als der Kortex,wurde der Markanteil des Thymus von der hormonbedingten Atrophie nur wenig berührt (51, 91, 232, 240, 265,). Die Zahl der Lymphozyten, Hassalschen Körperchen und der Retikulumzellen änderte sich nicht. Auch die Mitoserate der Markzellen blieb konstant (231).
FREY-WETTSTEIN u. CRADDOCK (91) beschrieben im Thymusmark einiger Ratten eine kleine Ansammlung von Plasmazellen, die häufig zytoplasmatische Vakuolen enthielten und sich um Blutgefäße scharten. Die Bedeutung dieser Abwehrzellen konnte nicht geklärt werden. (Plasmazellen treten auch bei akzidenteller Involution des Thymus in der frühen Phase auf. Später fallen sie ab (8)).

c. Epitheloide Zellen

Von CHERRY u. a. (56) wurden am Rattenthymus vier Arten von epithelialem Gewebe charakterisiert: epitheloide Zellen des Retikulums in Rinde und Mark, Hassalsche Körperchen in der Medulla, parathyroideaähnliche Zellansammlungen [entwicklungsgeschichtliche Relikte (8)] und Epithelstränge in den Interlobärsepten.
Den phagozytierenden Epitheloidzellen des Retikulums (vor allem der Rinde) schreibt man wichtige Aufgaben in der Entwicklung von lymphoiden Zellen zu. Sie sollen ein induktives Milieu schaffen, in dem sich Stammzellen aus dem Blut zu Thymozyten differenzieren können (126 (S. 69), 257) . Eine andere Theorie besagt, daß Lymphozyten aus den epithelialen Retikulumzellen selbst hervorgehen können (257). Ähnlich wie bei der Bursa Fabricius der Vögel wirken Epithel und Mesenchym in der Reifung lymphatischen Gewebes zusammen (17).

CHERRY u. a. (56) vermuten, daß auch die anderen epithelialen Gewebsstrukturen (Hassalsche Körperchen, parathyroideaähnliche Zellen, Epithelstränge der Interlobärsepten) die immunologischen Reifungsvorgänge von Lymphozytenstammzellen mitbestimmen.
Welche Veränderungen lassen nun die einzelnen Epithelstrukturen nach der Einwirkung von androgenen Hormonen erkennen?

Epitheliale Retikulumzellen. GREGOIRE (109) entdeckte im Thymus junger Ratten, die er mit Testosteronpropionat behandelt hatte, auffällige Degenerationen epithelialer Retikulumzellen, vor allem der peripheren Rindenbezirke (Abb. 2 u. 3). Gleichzeitig war die kinetische Aktivität und die Regenerationsfähigkeit der Zellen herabgesetzt. Die lädierten Zellen schlossen im Zytoplasma vermehrt Fett ein (Abb. 3). Die Regeneration oder Repopulation von Lymphozyten war dort am meisten gestört, wo gleichzeitig auch die Schädigungen der epithelialen Retikulumzellen am intensivsten waren.
Derartig drastische Alterationen scheinen nicht immer einzutreten. Die meisten Autoren erwähnten in diesem Zusammenhang keine Besonderheiten. FREY-WETTSTEIN u. CRADDOCK (91) bemerkten nur eine geringe Vermehrung phagozytierender, zum Teil degenerierender Zellen, mit destruiertem Kernmaterial. Unauffällig waren epitheliale Zellen im Versuch von SOBHON et. al. (231).

Epithelstränge der Interlobärsepten, Hassalsche Körperchen, parathyreoideaähnliche Zellen. Noch kaum enträtselt ist die physiologische Aufgabe dieser,in Lokalisation und Aussehen uneinheitlichen Zellstrukturen. CHERRY et al. (56) haben sich eingehender mit den betreffenden Fragestellungen befaßt. Auf Grund ihrer Studien vermuten sie, daß die genannten epithelialen Zellverbände neben den Retikulumzellen ebenfalls in irgendeiner Form an der Produktion und Proliferation von Thymuslymphozyten beteiligt sind.
Nach einmaliger subkutaner Injektion von Testosteronpropionat konnten sie bei Ratten die Epithelstränge der Interlobärsepten deutlich in ihrer Differenzierung hemmen. Hassalsche Körperchen und parathyreoideaähnliche Zellansammlungen der Interlobärsepten blieben dagegen histologisch unauffällig.

Aus den Epithelsträngen der Interlobärsepten gehen normalerweise kleinere und größere sezernierende Tubuli hervor (56). Testosteronpropionat verhinderte die natürliche Entfaltung dieser Tubuli und beeinträchtigte ihre Sekretionsfähigkeit.

Einflüsse des Geschlechts und das Verhalten nach Kastration wurden von CHERRY et al. (56) ebenfalls studiert. Zellstränge, kleine und große Tubuli wurden in kastrierten männlichen Ratten oder in unbehandelten Weibchen weitaus häufiger gefunden als in normalen Männchen und gonadektomierten Weibchen. Der Geschlechtsunterschied und das Bild nach Orchidektomie führten zu der Schlußfolgerung, daß androgene Hormone die epithelialen Proliferationen der Interlobärsepten des Thymus der Ratte hemmen, Östrogene diese jedoch intensivieren.

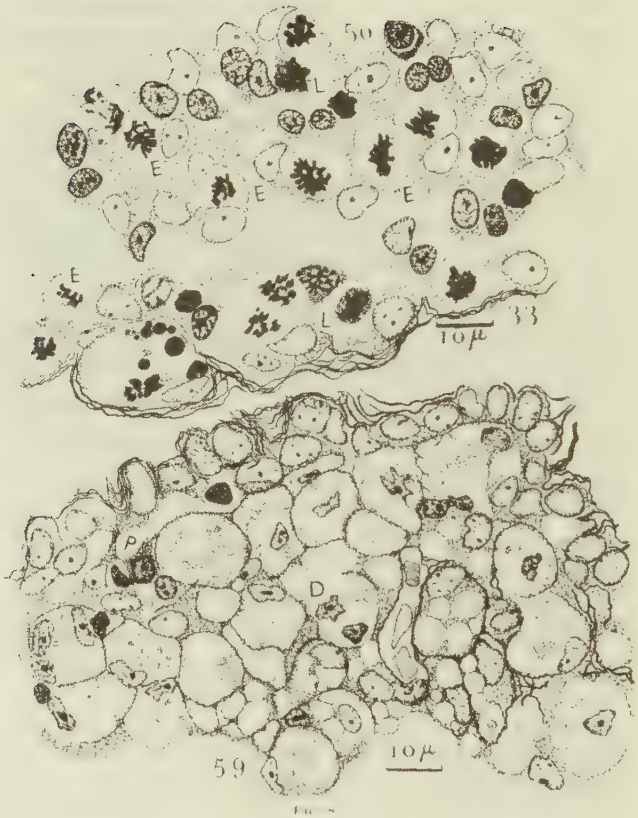

Abb. 3: Oben (Kontrollversuch); Regeneration des Thymuskortex. Mitosen epithelialer (E) und lymphoider (L) Zellen in der Randzone und im Innern. Bildung eines epithelialen Gitterwerks mit Lymphozyten.

Unten (nach Testoviron, 13, 5 mg); keine Regeneration des Thymuskortex. Anhäufung degenerierter epithelialer Zellen (D); lipidartige Einschlüsse. Marginale Zellen sind offenbar nicht beschädigt. Keine kinetische Aktivität. Keine Repopulation an Lymphozyten. Eine Plasmazelle (P).
Lit.: GREGOIRE, C. (109).

d. Stroma

Das Stroma des Thymus von androgenbehandelten Ratten erinnert an die Beschaffenheit nach der natürlichen Altersinvolution (265). Binde- und Fettgewebe waren bei Ratten und Küken proliferiert (55, 73, 109). DIETER u. BREITENBACH (73) konnten bei Leghorn-Küken sogar verfolgen, wie vierzehn Tage nach einer fünfwöchigen Behandlung mit Testosteronpropionat die Bindegewebsproliferationen unvermindert florierten und auch später nicht mehr das ursprüngliche Wachstum erreichten. Auch innerhalb der Bursa Fabricii von Küken haben, nebenbei bemerkt, vergleichbare Bindegewebswucherungen nach androgenen Hormonen überhandgenommen(73).

e. Makroskopisches Bild

Thymusdrüsen, die androgenen Hormonen ausgesetzt worden waren, schrumpften erheblich. Die Lobuli waren verschmälert (265). Das Organ verlor seine feste Konsistenz und wurde weich und schwammig (91). Die Atrophie des Thymus unter der Wirkung der männlichen Geschlechtshormone glich in vielem der physiologischen Involution zur Zeit der Pubertät (265).

f. Veränderungen nach Orchidektomie

Erwartungsgemäß bot die Histologie des Thymus nach Orchidektomie entgegengesetzte Erscheinungen gegenüber der Behandlung mit androgenen Hormonen (55). Der Gewichtszunahme entsprach eine Vermehrung von Lymphozyten, vor allem im Kortex, aber auch in geringerem Maße in der Medulla (49).
Auch die Regeneration oder Repopulation des Thymus durch Lymphozyten nach radioaktiver Bestrahlung vollzog sich schneller in kastrierten als in unversehrten Ratten (109).

Studien mit Jododeoxyuridin schließlich zeigten, daß nach Orchidektomie vor allem die Thymozyten zahl zugenommen, die Lebenszeit der Zellen sich jedoch nicht verlängert hatte. Das immunologische Potential der Einzelzelle erhöhte sich nicht. Somit war eine gesteigerte Immunpotenz die Folge einer quantitativen Vermehrung von Lymphozyten (53) und nicht einer qualitativen Besserstellung der Einzelzelle.

g. Interpretation der Gewebsveränderungen

Etwa 90 % der Lymphozyten des Thymus bei Säugetieren und Menschen gehören der kleinen Reihe an, während nur rund 10 % mittelgroße und 1 % große Zellen gefunden werden. Die kleinen kurzlebigen Lymphozyten sind mitotisch äußerst aktiv. Sie erneuern sich alle 3-4 Tage (126 (S. 176)).

Der Thymus ist somit vor allem ein Aufenthaltsort kleiner , kurzlebiger Lymphozyten mit hoher Neubildungsrate. Dieser Zelltyp wird nun offensichtlich selektiv durch androgene Hormone im Kortex des Thymus drastisch reduziert. Dafür kommen verschiedene Ursachen in Betracht: eine Proliferationshemmung, eine Zellzerstörung, eine Umverteilung in außerhalb der Drüse liegendes Gewebe oder schließlich eine Kombination dieser Alternativen.

Für eine Hemmung der Proliferation spricht, daß nach androgenen Hormonen die Mitoseaktivität im Kortex parallel zur Verminderung der kleinen kurzlebigen Lymphozyten abnahm (109, 231). Unterstützt wird dieser Befund einmal durch Untersuchungen des Stoffwechsels: in Lymphozyten androgenbehandelter Ratten verringerte sich signifikant die Glukoseoxidation, der Sauerstoffverbrauch und die Proteinsynthese (131, 267). Gleichzeitig war der Proteinabbau beschleunigt (31 s. S.50). Außerdem ist es bezeichnend,

daß selektiv nur die mitotisch äußerst aktiven kleinen Lymphozyten des Thymus und des Knochenmarks betroffen waren. Ein Eingriff in den Entwicklungsprozess dieser Zellen mit hohem Stoffwechsel ist damit sehr wahrscheinlich. Er ließ sich auch in isolierten Lymphozyten von angelegten Kulturen nachweisen (131).

Die erwähnte Abnahme der Mitoseaktivität von Kortexlymphozyten korrelierte zum andern eng mit dem Ausmaß der Degeneration von kortikalen Retikulumzellen (109). Diese epithelialen Zellen sezernieren in Rinde und Mark verschiedene humorale Faktoren für die Stimulation der Lymphozytenproduktion sowie für die Regelung der Immunkompetenz und die Umwandlung von B-Zellen in T-Zellen (60, 166, 185, 263 ;Übersicht bei NIEDERER 183). Eine Schädigung der Retikulumzellen bei veränderter Sekretion humoraler Substanzen könnte also zusätzlich indirekt, neben dem direkten Eingriff der Androgene in den Stoffwechsel, den starken Abfall der Thymozyten begründen.

> Als man zum erstenmal eine Symbiose von Lymphozyten und epithelialen Retikulumzellen erkannte, war man der Ansicht, daß bei der akzidentellen Involution des Thymus das primäre Ereignis die Lymphozytenverminderung ist, dem dann Degenerationen und Lipideinschlüsse der Retikulumzellen nachfolgen (109). GREGOIRE (109) konnte dagegen belegen, daß sowohl akzidentelle Einflüsse als auch androgene Hormone,wie Testosteronpropionat,primär Läsionen an den epithelialen Strukturen verursachen und erst nachfolgend die Lymphozyten zahlenmäßig abfallen. (Ver-

gleichbar damit sind die Verhältnisse in der Bursa von Vögeln. Wie beim Thymus wird dort ebenfalls Epithelgewebe durch Androgene umgestaltet und die Transformation von Stammzellen in lymphoide Zellen blockiert. Auf diese Ähnlichkeit der beiden Immunorgane hat SZENBERG (239) hingewiesen (s. S. 21 f.)).

Ein weiterer mikroskopisch sichtbarer Angriffspunkt der androgenen Hormonen waren die epithelialen Zellstränge der Interlobärsepten mit ihren sezernierenden Tubuli. Die Funktion dieser Zellverbände ist zwar noch weitgehend unerforscht, dennoch existieren Hinweise dafür, daß sie in den Prozess der Produktion und Proliferation von Thymozyten eingeschaltet sind (56). Sollte sich das bestätigen, dann liegt es nahe schließlich auch die beschriebenen Entwicklungs- und Sekretionsstörungen dieses Zelltyps (s. S. 9) für die androgenbedingte Lymphozytenreduktion mit verantwortlich zu machen.

Nun zur Frage der direkten, toxisch bedingten Zerstörung von Lymphozyten durch androgene Hormone.
Zeichen der Degeneration und Auflösung von lymphoiden Zellen im Thymus von Ratten fanden TARAKANOV (240) nach NEROBOLYL (100 mg/ 100 g Körpergewicht;einmalige Dosis) und CHIODI (55) nach Testosteronpropionat (0,5-1,5 mg/ Ratte; 11 Tage lang). Verschiedene andere Forscher konnten dagegen keine Pyknose, Karyorhexis oder ähnliche Hinweise für den Untergang von Thymozyten ausfindig machen (91, 232, 265).
Auch in Lymphozytenkulturen unterblieb eine Lysis von Zellen nach Testosteron (anders als nach Kortison) (249).

Ob also Lymphozyten, wie nach Kortison (239, 265), auch durch androgene Hormone im Kortex aktiv zerstört werden, läßt sich somit nicht vorbehaltslos bejahen. Das Fehlen von Karyorhexis und Pyknosen ist andererseits nicht unbedingt ein sicherer Hinweis dafür, daß keine Zellen zugrunde gingen (262). Nach einer längeren geringgradigen Bestrahlung läßt sich eine Blutbildungsstätte ebenfalls entleeren, ohne daß zerstörte Zellen sichtbar werden (262). Möglicherweise greifen androgene Steroide die Thymuslymphozyten weniger an als Kortison, sodaß degenerierte Zellen vorzeitig abgeräumt werden und nicht mehr gesichtet werden können.

Neben den bisher genannten Ursachen für den Lymphozytenschwund im Thymus muß schließlich auch die Möglichkeit der Auswanderung der Zellen über die Blutbahn in periphere lymphatische Organe geprüft werden. Diese Theorie wurde von FREY-WETTSTEIN u. CRADDOCK (92-94) vertreten.
Sie beobachteten neben dem obligaten Abfall der Lymphozyten im Thymus von Ratten nach Testosteron einen initialen, nur kurz anhaltenden Anstieg dieser Zellen im peripheren Blut. Nach ihrer Meinung soll Testosteron die Transformation kurzlebiger Lymphozyten des Thymus in langlebige Immunzellen und deren Auswanderung in periphere lymphatische Organe beschleunigen. Gegen diese These spricht jedoch,daß in den meisten Fällen die peripheren lymphatischen Organe nicht größer oder schwerer wurden. Im Gegenteil, es wurde eher eine Gewichts- und Größenabnahme gemessen (s. S. 24).

Wie lassen sich nun die möglichen Ursachen des Thymozytenschwundes durch androgene Hormone abschließend beurteilen? Nach den bisherigen Erkenntnissen ist es wohl am ehesten wahrscheinlich, daß im Thymuskortex mittel- oder unmittelbar haupt-

sächlich die Lymphozytenproliferation gehemmt wird. Eine Zellzerstörung tritt nicht in jedem Falle ein. Es gibt schließlich nur geringen Anhalt dafür, daß die kleinen Lymphozyten des Thymus unter der Regie von androgenen Steroidhormonen über die Blutbahn in periphere lymphatische Organe auswandern. Selbstverständlich können sich die Möglichkeiten kombinieren, oder sie können je nach verwendetem Hormon oder untersuchter Spezies unterschiedlich stark dominieren bzw. in den Hintergrund treten. Es werden spezifischere Untersuchungen notwendig sein, um darüber ein verläßliches Wissen zu erlangen.

B. BURSA FABRICII

1. EINFLUSS DER GONADEN

Die Bursa Fabricii von Vögeln unterliegt eindeutig dem Einfluß der Gonaden. Sowohl die Entwicklung als auch die spätere Involution des Organs im postpubertären Alter werden von Geschlechtshormonen mitbestimmt (143).

Das Wachstum der Bursa schwankt innerhalb jahreszeitlicher Zyklen. Bei Kragenfasanen wuchs die Bursa (auch der Thymus) am stärksten während der Zeit des schnellsten Körperwachstums und der geringsten Aktivität der Geschlechtsdrüsen (143). Die Involution der Bursa (und des Thymus) ging mit einer deutlichen Zunahme der Körpergröße und einer intensiven Spermatogenese einher. Die Rückbildung der Bursa konnte zudem an normalen und kastrierten Tieren mit Testosteron oder mit Gonadotropinen beschleunigt werden. Kastration förderte dagegen das Wachstum der Bursa (143).

Im allgemeinen ist die Bursa von Weibchen größer als die von männlichen Tieren (143). Vermutlich ist die Hemmwirkung androgener Hormone, zumindest teilweise, für den Größenunterschied verantwortlich.

2. EINFLUSS ANDROGENER HORMONE AUF DIE ENTWICKLUNG DER BURSA

In 5 Tage lang bebrüteten Kükenembryonen erscheint die lymphoepitheliale Bursa als Proliferation des endodermalen Epithels in der dorsokaudalen Region der Kloake (10, 15). Mit dem 17. bis 18. Tag der Embryogenese ist sie zu einem, mit lymphoiden

Follikeln gefüllten, stark gefalteten Sack herangereift (10, 15).

Eingehend wurde die Hemmwirkung androgener Hormone auf die Entwicklung der Bursa Fabricii studiert (10, 14, 15, 73, 117, 118, 155, 237, 205, 269). Das Ausmaß dieser Entwicklungshemmung der Bursa war von verschiedenen Faktoren abhängig: vom Zeitpunkt der Verabreichung des Hormons, von der Dosis und von strukturellen Charakteristika der verwendeten Hormone. Der Einfluß der Steroide auf die Bursen verschiedener Vögel, wie Enten (237), Fasanen (205) und Hühner (10, 15, 117, 118, 205, 269), embryonal, postembryonal und im Erwachsenenalter untersucht, war im Prinzip bei allen Tieren ähnlich.

a. Bedeutung des Zeitpunkts und der Dosis der Hormonapplikation

0,63 mg 19-Nortestosteron hemmten, am 5. Tag der Inkubation injeziert, die weitere Bursaentwicklung vollständig. Sowohl die Ausbildung eines gefalteten Vesikels als auch das Aussprossen von Epithelknospen in das Vesikel und die Abschnürung dieser Knospen zur Ausbildung von Lymphfollikeln mit Lymphozyten unterblieben in den weiteren Tagen nach der Injektion (10, 15, 205). Die Differenzierung der Bursa ließ sich zu jedem Zeitpunkt des Entwicklungsstadiums stillegen. Eine postembryonale Erholung des Bursagewebes scheint möglich zu sein (118).
Der kritische Zeitpunkt der Hormoneinwirkung lag um den 11-13. Tag, wenn sich das Bursaepithel zu lymphoidem Gewebe transformiert (10, 15, 205). Hatte man das Hormon davor einwirken lassen, dann entwickelte sich kaum lymphatisches Gewebe; zu einem späteren Zeitpunkt entfaltete sich die Bursa fast normal, nur die Zahl und die Größe der Follikel war vermindert. Hinderte man die Bursaentwicklung vor dem kritischen Zeitpunkt der Transformation zu lymphoidem Gewebe, dann erschien das

Oberflächenepithel an den Plicae angefranst und pyknotisch. Das Lumen der Bursa enthielt pyknotische epitheliale und retikuläre Zellen (205).

Der Schweregrad der Bursaschädigung war proportional der applizierten Dosis und drückte sich am deutlichsten in der Gewichtsabnahme des Organes aus (205). Im Stadium der Epithelabschnürung und der Ausbildung von Lymphgewege erzeugten höhere Dosen stärkere degenerative Veränderungen in Form schwergradiger Pyknosen und totaler Blockierung der Lymphfollikelbildung (205).

b. Strukturelle Wirkungsunterschiede

Für eine ganze Reihe androgener Hormone konnte ein Einfluß auf die Bursaentwicklung nachgewiesen werden. ASPINALL u. MEYER (14, 15) fanden Zusammenhänge zwischen der Stärke der Hemmung und strukturellen Eigenheiten der einzelnen Hormone. In der Reihenfolge der abnehmenden Aktivität inhibierten Dihydrotestosteron, Androsteron, Androstan-3, 17-dion, Methylandrostendiol, 19-Nortestosteron, 17-Äthyl-19-Nortestosteron und Testosteron-cyklo-pentyl-propionat am ausgeprägtesten. Der Effekt des Testosterons wurde verstärkt, wenn am Molekül die 19-Methyl-Gruppe entfernt oder das Steroidgerüst reduziert wurde. Eine 17-Äthyl-Gruppe schwächte dagegen die Hemmwirkung. Andererseits mußten am Steroidgerüst eine 3-Ketogruppe und eine 17-OH-Gruppe gebunden sein, damit die Entwicklung der Bursa überhaupt beeinträchtigt wurde.

c. Angriffspunkte der Androgenwirkung

Damit sich aus dem epithelialen Primordium der Bursa das spezialisierte Follikelepithel mit der Fähigkeit zur Lymphgewebsbildung differenzieren kann, sind lymphoide Stammzellen notwendig, die aus der Kloake ins Epithel einwandern (237, 239), zum

Teil auch selbst proliferieren (170, 239).

Testosteron verminderte nicht das Angebot von Stammzellen an das Bursagewebe (170, 239). Dagegen fand man eine Umwandlung des flachen Follikelepithels in kubische bis zylindrische mukoide Zellen und die schon erwähnten Pyknosen (205). Das sind Hinweise dafür, daß Testosteron die epitheliale Umgebung der zur Induktion von Lymphgewebe eingewanderten Stammzellen schädigt. Somit würde erstens die Proliferation der Stammzellen selbst, zweitens auch eine Umwandlung des Follikelepithels in lymphoide Zellen verhindert werden (239).

Die Aktivität der alkalischen Phosphatase sank im Follikelepithel angrenzenden Mesenchym nach 19-Nortestosteron erheblich ab (3). Da Mesenchym und Epithel in der Bildung von Lymphfollikeln zusammenwirken, offenbart das Absinken der alkalischen Phosphatase möglicherweise, neben dem Epithel, einen weiteren Angriffsort des androgenen Hormons zur Hemmung der lymphoiden Bursa: das Mesenchym. Es ist nicht entschieden, ob Mesenchymschädigung oder Follikelepithelveränderungen sich gegenseitig bedingen oder voneinander unabhängige Folgeereignisse der Testosteronwirkung sind.

d. Antikörperbildung und zelluläre Abwehr hormonell bursektomierter Küken

Sehr früh (um den 5. Tag der Embryonalzeit) hormonell bursektomierte Küken entwickelten keine spezifischen Antikörper in der Primärantwort auf verschiedenartigste Antigene (15, 46, 59, 102, 103, 129, 155, 172, 194, 213, 259). Die Sekundärantwort dagegen war normal (15, 213).
Immunelektrophoretische Untersuchungen bekunden mit einer

Ausnahme (34) einheitlich, daß sich nach Bursektomie mit androgenen Hormonen die Ig G-Globuline erheblich verringerten (46, 129 155, 163, 194).
Je nach Berichterstatter war der Spiegel der Ig M-Globuline dagegen entweder gleich geblieben (59, 34), erhöht (155, 163) oder auch abgefallen (46, 194).
Innerhalb der 19s-Fraktion fehlte das normalerweise in Küken vorhandene IgG. Der α_2-Anteil war dagegen innerhalb der Norm geblieben (34, 129).

IgM und IgG-Globuline wurden vollständig vermißt, wenn die Bursaentwicklung am 12. Tag der Inkubation brachgelegt worden war. Zu dieser Zeit treffen Stammzellen auf eine Bursa, die nicht fähig ist, die Transformation zu lymphoiden Zellen zu induzieren (239). Wird die Bursa dagegen vor dem 5. Tag bereits gehemmt, dann siedeln sich Stammzellen möglicherweise in außerordentlichen Blutbildungsstätten an und können geringfügig IgG, vor allem aber IgM bilden. Während normalerweise in Küken zuerst IgM und dann IgM zusammen mit IgG erzeugt werden (62), fehlte diese sequentielle Reifung in Embryonen, die am 3. Tag bursektomiert worden waren. IgM und IgG entstanden dann zur gleichen Zeit (155).
Die zelluläre Abwehrkraft hormonell bursektomierter Küken hatte nur dann abgenommen, wenn nicht nur Thymus und Milz atrophiert (15, 59, 172, 194), sondern auch die Zahl der Zellen des Thymuskortex deutlich vermindert war (102, 260).
In peripheren lymphatischen Organen, wie Milz und Appendix, bildeten sich sekundär, als Reaktion auf das Fehlen einer normalen Bursa, die bursaabhängigen Gewebe zurück (102). Plasmazellen und Plasmablasten waren in den Germinalzentren (vor allem der Milz) verringert, fehlten jedoch selbst bei vollständiger Bursektomie nie völlig (39, 46, 194). Die Zahl der Lymphozyten des Blutes und des Knochenmarks schließlich veränderte sich nicht nach hormoneller Bursektomie mit androgenen Hormonen (34, 155)

C. PERIPHERE LYMPHATISCHE ORGANE

Während die Bursa Fabricius, der Thymus und das Knochenmark (siehe dort) verhältnismäßig androgensensible Organe waren, reagierten Lymphknoten, Milz und Peyersche Plaques von Nagetieren, Vögeln und dem Menschen, wenn überhaupt, nur mit geringen Grössen-, Gewichts- und Strukturveränderungen (68 73, 74, 77, 91-93, 97, 100, 109. 148, 156, 165, 169, 231, 265 (s. Abb. 4)).

1. TIEREXPERIMENTELLE STUDIEN

a. Gewichts- und Größenveränderungen

Ein Teil der Untersucher fand bei Mäusen, Ratten und weißen Leghorn-Küken eine leichte Verminderung des Gewichtes der Milz (73, 74, 148) und von Lymphknoten (49, 74, 92, 148, 156).
Andere Autoren konnten bei Ratten keine signifikanten Gewichtsunterschiede messen (91, 93, 109 231).
Es wurden ausschließlich die Hormone Testosteron, Testosteronpropionat und Dehydroandrosteron verwendet.
In einer Untersuchung wirkten Testosteron und Testosteronpropionat entgegengesetzt. Testosteron führte zur Erhöhung des Gewichts, Testosteronpropionat zur Abnahme (169).
DIETER u. BREITENBACH (74) beschrieben bei Ratten nach Testosteronpropionat in sehr kleiner Dosis (0,05 mg/ die, über 14 Tage) eine Gewichtserhöhung von Lymphknoten. In stärkerer Dosis verursachte das Androgen dann aber einen zur Dosis proportionalen Abfall des Gewichts.

b. Histologische Veränderungen

Über histologische Veränderungen der peripheren lymphatischen Organe wurde nur wenig berichtet. WEAVER (265) und GREGOIRE (109) konnten bei Ratten keine histologischen Besonderheiten an Milz, Lymphknoten und Peyerschen Plaques feststellen. FREY-WETTSTEIN u. CRADDOCK (91, 93) sahen bei Ratten vermehrt Germinalzentren in der Milz und in Lymphknoten. Die zelluläre Zusammensetzung hatte sich jedoch bis auf eine geringe Anreicherung von Plasmazellen in Lymphknoten nicht wesentlich verändert. Präpubertäre Mäuse mit radioaktiv bestrahltem und künstlich ersetztem Knochenmark hatten nach Testosteron als Einzeldosis (97) oder über längere Zeit subkutan injeziert (148) eine verkleinerte Milz und leichtere Lymphknoten. Die thymusabhängigen (Paracortex) und thymusunabhängigen Regionen (Kortex, Medulla) in den Lymphknoten wurden durch Testosteron erheblich von Lymphozyten entleert. Die rote Pulpa der Milz reicherte sich mit myeloiden Zellen an (97, 148). Unbeeinflußt blieb die Zahl der Plasmazellen (97).

Eine isolierte Hemmung der thymusunabhängien Bereiche peripherer lymphatischer Organe bei knochenmarksubstituierten Mäusen nach hohen Dosen von Testosteron fanden KOTANI u. Mitarbeiter (147) vor.

Bei normalen, erwachsenen Mäusen nahm nach einer Einzeldosis von Testosteron isoliert die Zahl der Lymphozyten in den thymusunabhängigen Zonen von Lymphknoten, Milz und Peyerschen Plaques ab (97). Die thymusabhängigen Gebiete in diesen Organen waren unauffällig, wie in diesem Fall auch das zentrale Organ, der Thymus. Verkleinert waren die Lymphfollikel der Peripherie.

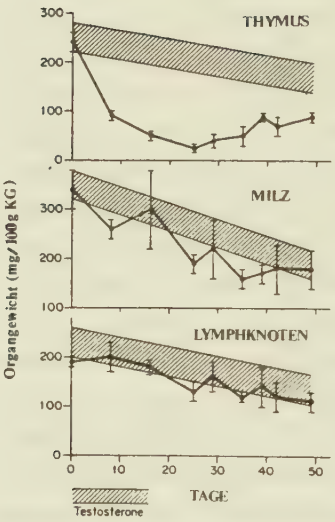

Abb. 4: Gewicht von Thymus, Milz und Lymphknoten während und nach Testosteronbehandlung bei Ratten. Jeder Punkt repräsentiert die Mittelwerte von 4-6 Tieren mit Standardabweichung.
Schraffierte Zone: Normalwerte von 56 Kontrolltieren.
Lit.: FREY-WETTSTEIN u. CRADDOCK (91).

c. Mitoseaktivität

Die Mitoseaktivität und die Proliferationskinetik in der Milz und in Lymphknoten von normalen erwachsenen Ratten veränderten sich nach Testosteron nicht (91, 109).

d. Orchidektomie

Nach Orchidektomie junger und erwachsener Mäuse und Ratten nahm das Gewicht peripherer lymphatischer Organe, im Vergleich zu intakten Tieren, erst nach einem Intervall von 1-3

Monaten mehr oder minder zu (49, 52, 53, 55). Bei Mäusen wurde eine Verbreiterung des thymusabhängigen Parakortex beobachtet (49).

2. BEFUNDE AM MENSCHEN

Die einzige Notiz über Veränderungen peripherer lymphatischer Organe des Menschen nach androgenen Hormonen findet sich bei DORFMANN u. SHIPLEY (76). Androgene Hormone sollen ausser zu einer Schrumpfung des Thymus auch zu einer Gewichtsverminderung von Lymphknoten und Tonsillen geführt haben.

3. REIFENDES LYMPHATISCHES SYSTEM

Wie oben beschrieben, führten androgene Hormone nur zu spärlichen Veränderungen peripherer lymphatischer Organe, obwohl die Dosis im allgemeinen ausreichte, um an den zentralen Organen, wie Thymus und Bursa oder am Knochenmark deutliche Reaktionen auszulösen. Allenfalls vorhandene Strukturveränderungen wurden wahrscheinlich sekundär durch die Wirkung androgener Hormone auf zentrale Immunitätsorgane hervorgerufen, weniger durch den direkten Angriff der Hormone in der Peripherie (52, 53).

Die geschilderten Verhältnisse gelten jedoch nur für ein mehr oder minder ausgereiftes lymphatisches System. In einem reifenden lymphatischen System ließen sich dagegen sehr wohl spezifische, auf die peripheren Organe gerichtete Wirkungsqualitäten androgener Hormone belegen.

PIERPAOLI u. SORKIN (196) untersuchten Lymphknoten und Milz von weiblichen und männlichen Mäusen, die nach perinataler Thymektomie drei bis vier Wochen später gonadektomiert worden

waren. Es stellte sich heraus, daß die nach Thymektomie entstandene Atrophie thymusabhängiger Gewebe in Lymphknoten und Milz durch Gonadektomie rückgängig gemacht werden konnte.
Die histologische Untersuchung offenbarte eine auffallende Hyperplasie von Germinalfollikeln. Die Zahl der Lymphozyten hatte sich normalisiert und das Gewebe sich nach der drastischen Zellverminderung durch die Thymektomie weitgehend regeneriert. Besonders in den thymusabhängigen Bereichen war dies am eindruckvollsten. Gonadektomie konnte jedoch trotz der fast völligen Wiederherstellung und Repopulation der nach Thymektomie atrophierten lymphatischen Organe nicht die Immunkompetenz regenerieren. PIERPAOLI u. SORKIN (196) nahmen deshalb an, daß gonadale Hormone (zumindest bei Mäusen) bei der Differenzierung lymphatischer Gewebe in peripheren (und zentralen) Immunitätsorganen mitwirken. Für die Herstellung der Immunkompetenzen sollen dagegen allein humorale Thymusfaktoren zuständig sein.

4. ZUSAMMENFASSUNG UND INTERPRETATION

Aus den gegebenen Fakten über die Wirkung androgener Hormone auf periphere lymphatische Organe können keine unumstößlichen Schlußfolgerungen gezogen werden. Es soll deshalb nur eine vorläufige Zusammenfassung und Interpretation versucht werden (s. Abb. 5).
Gewicht und Größe peripherer Immunorgane scheinen gleichzubleiben oder eher abzunehmen, sieht man von unzureichend erklärbaren Ausnahmen ab.
Die sicher vorhandenen Strukturveränderungen genauer auszuwerten, ist nicht sinnvoll, da die Versuchsbedingungen zu verschiedenartig waren und nicht ohne weiteres mit einander verglichen werden können.

Immerhin läßt sich folgendes aussagen:
Die Veränderungen von Gewicht, Größe und Struktur sind am ehesten als Sekundärfolgen der Schädigung epithelialer Thymusstrukturen durch androgene Hormone zu deuten (s. S. 9). Diese Zellen produzieren humorale Thymussubstanzen mit verschiedenen Aufgaben im Immunsystem. Dazu gehören die Stimulation der Umwandlung von T-Zellen in B-Zellen, die Steuerung der Abwehrkräfte des humoralen und zellulären Systems, die Förderung der Lymphozytenproduktion und die Differenzierung peripherer lymphatischer Organe (s. die Übersicht bei NIEDERER 183 u. 166, 180, 185, 263). Durch die Schädigung von epithelialen Zellen des Thymus können somit die Produktion oder Struktur von Thymushormonen abgewandelt und die Differenzierung der peripheren Immunorgane sowie die immunoloigische Reaktionsfähigkeit von Lymphozyten in Mitleidenschaft gezogen werden.
Im r e i f e n d e n lymphatischen System hemmen Androgene die Differenzierung peripherer lymphatischer Organe offensichtlich nicht über den Umweg Thymus. Sie greifen direkt an den untergeordneten Immunorganen an. Vermutlich unter anderem auch deshalb, weil dabei Zellen getroffen werden, die sich schnell entwikkeln und besonders stoffwechselaktiv sind; denn die androgenen Steroide scheinen gezielt in derartig aktive Systeme eingreifen zu können, wie die Anfälligkeit der kurzlebigen, ständig sich erneuernden Lymphozyten des Thymus und des Knochenmarks beweist (s. S. 37).

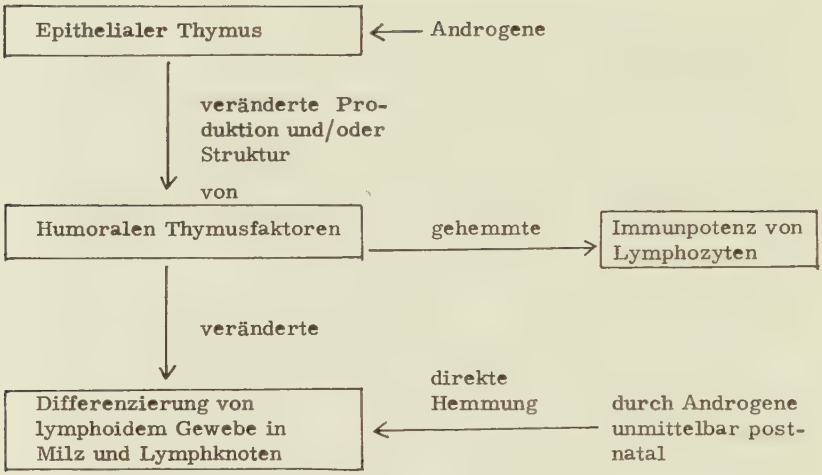

Abb. 5: Hypothese über die Wirkung androgener Hormone auf periphere lymphatische Organe.

II. WIRKUNG ANDROGENER HORMONE AUF ABWEHRZELLEN DES KNOCHENMARKS

A. NEUTROPHILE GRANULOZYTEN

1. TIEREXPERIMENTELLE STUDIEN

Verschiedene synthetische und natürliche androgene Hormone erhöhten in vivo und in vitro bei der Ratte (64, 75 91, 93, 122, 133, 186, 231 242), der Maus (42-44, 80, 250) und bei Affen (6, 7) die polymorphkernigen Leukozyten und insbesondere die neutrophilen Granulozyten im peripheren Blut und/oder stimulierten die Granulopoese im Knochenmark. Ein Ergebnis wurde in vivo durch Blutentnahme und Knochenmarkspunktion gewonnen(242). In den anderen Fällen wurde jedoch das Knochenmark der Tiere mit zytostatischen Medikamenten oder radioaktiver Bestrahlung supprimiert und die Wirkung der androgenen Hormone auf die Regeneration der Zellproduktion studiert. Dabei wurden folgende Hormone verwendet: Dehydroepiandrosteron, Dehydroisoandrosteron, 4-Cl-Testosteron (242), Testosteronpropionat (4 , 122, 231), Mesterolon, Halotestin (122), Testosteron (75, 91, 93), Durabolin (6, 133), Oxymetholon (250), Testosteron-hydrogen-succinat (44), 19-ND-5ß-Dihydrotestosteron (43, 44), Nandrolonphenpropionat (6, 7), Dianabol (186).

Das Testoteronderivat Mesterolon, das gegenüber von Testosteron an C_1 eine Methylgruppe besitzt, stimulierte bei bestrahlten Ratten

die Granulopoese besser als Testosteronpropionat (122). (Bei der Behandlung von Menschen wurde kein erheblicher Unterschied in der Wirkungsstärke verschiedener Androgenpräparate festgestellt (176)).

2. IN VITRO UNTERSUCHUNG AN MENSCHLICHEM KNOCHENMARK

Auch in Knochenmarkskulturen von Patienten mit verschiedenen Anämieformen (Blutungsanämie, aplastische Anämie) förderte der Zusatz von androgenem Hormon (Testosteron) die Reifung der Granulozyten, allerdings nur geringfügig. Methenolon wirkte nicht in dieser Hinsicht (32).

3. KLINISCHE BEOBACHTUNGEN

Androgene Hormone wurden klinisch verschiedentlich eingesetzt, um die Granulopoese zu stimulieren. Es wird berichtet, daß eine Therapie mit Testosteron oder anderen androgenen Steroiden, wie Ätiocholanolon (255), bei Patienten, deren Knochenmark unter zytotoxischer oder radiologischer Behandlung supprimiert war, eine Leukopenie rückgängig machte oder diese prophylaktisch verhinderte (36, 125, 140, 216, 255).

Von Ätiocholanolon ist bekannt, daß es die Knochenmarksgranulozyten in den Blutstrom mobilisiert (140). Die Stärke dieser Reaktion hängt von der Intergrität der Knochenmarksreserven ab (384). Über diesen Wirkungsmechanismus ist es zu erklären, daß Ätiocholanolon bereits am ersten Tag nach der Injektion die Granulozyten im Blut erhöhte. Andere androgene Hormone, wie Methyltestosteron und Oxymetholon (s. S. 34) erhöhten erst nach mehre-

ren Monaten Dauertherapie die Granulozyten, oft erst zwei bis drei Monate nachdem die roten Blutkörperchen sich vermehrt hatten (176).

Neben der Unterstützung einer Tumortherapie die das Blutbild verbessert, haben sich androgene Hormone auch bei verschiedenen anderen Erkrankungen des Knochenmarks bewährt. Unter einer Langzeittherapie mit Testosteroncyprionat wurde eine Remession des Feltysyndroms nach 20-24 Monaten über einen Beobachtungszeitraum von 5 Jahren erzielt. Die Neutropenie normalisierte sich zum Teil vollkommen und war von einem Rückgang der Splenomegalie und einer angehobenen Infektionsresistenz begleitet (271).
17ß-17α -Dimethyltestosteron regte bei Patientinnen mit Mammakarzonom die Thrombocytenbildung an und verursachte über einen beobachteten Zeitraum von 9 Monaten eine mäßige aber signifikante Vermehrung von Leukozyten (123, 124).
Zu einer Erhöhung der Thrombozyten- und Leukozytenzahl im Blut führte auch Testosteronpropionat bei Patienten mit aplastischer Anämie, wenn diese ohne Glukokortikoide behandelt wurden (63, 223).
Auch bei zyklischer Neutropenie lohnte sich die Anwendung von Testosteron. Die neutropenischen Phasen ließen sich durch das Hormon abschwächen oder verhindern (37).
Die neutropenische Leukopenie präpubertärer Patienten mit hypophysärem Zwergwuchs konnte dagegen weder durch Testosteron noch mit Wachstumshormon beseitigt oder verbessert werden (132).

NAJEAN u. Mitarb. (176) haben an einer Langzeitstudie von 40 Fällen mit Markaplasie bei Erwachsenen und Kindern die Wirkung androgener Hormone auf das Knochenmark eingehender ge-

prüft. Ein Zuwachs an Granulozyten war weniger regelmäßig zu erzielen als der an Erythrozyten. Ein günstiger Effekt auf das rote Blutbild war in 72 % der Fälle erkennbar. Bei der Mehrzahl der Patienten persistierte jedoch eine relative Neutropenie ohne Leukopenie. Noch weniger konstant war die Wirkung auf die Thrombozyten. Nur bei 17 % der Fälle wurden eine Besserung festgestellt.

Nach NAJEAN u. Mitarbeitern (176) ist für eine erfolgreiche Therapie eine genügend hohe Dosierung und ausreichend lange Behandlungsdauer notwendig. Je nach Art des gewählten Hormons muß die Dosis 1mg/kg/ die 17α-Methyltestosteronäquivalent oder mehr betragen. Die ersten Anzeichen des Ansprechens auf die Therapie treten nach zwei oder drei Monaten (rote Zellreihe) oder noch viel später auf (vor allem Granulozyten). Ein Unterschied in der Wirkungsqualität der Hormone Methyltestosteron, Norethandrolon, Stanozolol, Methylandrostenolon und Oxymetholon konnte nicht festgestellt werden.

B. EOSINOPHILE GRANULOZYTEN

Nur wenig wurde die Wirkung androgener Hormone auf die eosinophilen Granulozyten untersucht. Die Befunde an Tier und Mensch sind widersprüchlich und lassen keine generellen Aussagen zu.

1. TIERVERSUCHE

Die Langzeitwirkung von androgenen und anabolen Hormonen auf die zirkulierenden Eosinophilen wurde von VANHA-PERTTULA (252) an normalen und adrenalektomierten weiblichen Long-Evans-Ratten bestimmt. Alle Hormone erhöhten die Zahl der Eosinophilen des Blutes. Der Effekt war etwa 48 Stunden nach der Injektion am größten, nach 120 Stunden aber nur noch geringfügig. Die adrenalektomierten Tiere reagierten auf die Hormone stärker.

Durch die Kastration von erwachsenen Meerschweinchen erhöhte sich die Eosinophilenzahl durchschnittlich um 85 %. Die tägliche Gabe von Testosteron reduzierte für eine Woche die zirkulierenden Eosinophilen in kastrierten Meerschweinchen auf Werte, die für normale Tiere charakteristisch waren (221).

2. KLINISCHE ANWENDUNG

3-4 Stunden nach einer i. m. Injektion von 50 mg 4-Cl-Testosteronacetat (Steranabol) kam es bei Patienten mit Hauterkrankungen zu einer statistisch signifikanten nichtallergischen Eosinophilenvermehrung um etwa 150 % nach 3 Stunden und 120 % nach 4 Stunden. Geringfügiger wirkten Testosteronpropionat (120), Testosteron sowie 4-hydroxy-17 alpha-Methyltestosteron und Androstan-17ß-ol-3on (119). Die verwendeten Hormone wirkten einer durch Dexa-

methason ausgelösten Eosinopenie entgegen (120).

In der Behandlung von Asthma bronchiale kam es bei der Hälfte der Patienten zu einer Verminderung der Eosinophilen, bei einem Viertel der Fälle zu einer Vermehrung (13).

C. LYMPHOZYTEN

DIE SELEKTIVE WIRKUNG ANDROGENER HORMONE

Die Lymphozyten sind eine heterogene Gruppe von Zellen die morphologisch und funktionell in zumindest zwei Gruppen unterteilt werden können (92, 126, S. 60ff): die großen B-Lymphozyten der Bursaorgane (Peyersche Plaques, Appendix) und die kleinen T-Lymphozyten des Thymus und der thymusabhängigen Bereiche. Die kleinen T-Lymphozyten können sich von kurzlebigen seßhaften Zellen zu langlebigen rezirkulierenden immunkompetenten Zellen verwandeln. Die kleinen Lymphozyten entwickeln sich postnatal aus den Stammzellen des Knochenmarks, von denen einige in den Thymus wandern und dort im Kortex sich zu Lymphozytenvorstufen teilen (92, 126, S. 61ff).

a. Tierversuche

Im Tierversuch hat sich wiederholt erwiesen, daß androgene Hormone in höheren Dosen und über längere Zeit verabreicht, eine selektive Wirkung auf das Knochenmark und den Thymus als Aufenthaltsorte von kurzlebigen kleinen Lymphozyten entfalten (25, 48, 65, 91-93, 97, 138, 206, 231, 262) (Abb. 6). Männliche Geschlechtshormone verminderten stark das Gewicht des Thymus, als Folge einer Abnahme der Zahl der kurzlebigen kleinen Lymphozyten im Thymuskortex (s. S. 7). Parallel dazu entleerte sich bei Ratten (91-93) und Mäusen (84) das Knochenmark an kleinen Lymphozyten (s. Abb. 7), während Lymphknoten und Milz als Aufenthaltsorte der langlebigen Lymphozyten im allgemeinen nicht ein-

deutig verändert wurden (91-93, 165, 265) (s. Kap. I. , C).

Im Gegensatz zur Verminderung der Lymphozyten im Thymus war die Zahl der Lymphozyten im peripheren Blut zu Beginn einer Testosteronbehandlung bei Ratten deutlich über die Norm erhöht (91-93), fiel aber bald unter die Kontrollwerte. Andere Autoren registrierten bei Ratten und Mäusen nach androgenen Hormonen eine Lymphozytopenie (25, 231). (Möglicherweise wurde ein initialer Anstieg der Zellen im Blut nicht erfaßt.)

b Beobachtung am Menschen

Aus der Literatur ließ sich zur Frage der selektiven Wirkung androgener Hormone auf Knochenmarks- oder Thymuslymphozyten beim Menschen nur eine kurze Notiz als Nebenbefund entnehmen. Dieser Hinweis stützt jedoch ebenfalls die Annahme, daß Androgene isoliert an kurzlebigen Immunzellen angreifen. Bei zwei Fällen von zyklischer Neutropenie nämlich, die entweder mit Delatestryl oder mit Durabolin behandelt wurden, nahm die Markgranulozytenreserve zu, gleichzeitig fiel die Zahl der Marklymphozyten ab (35).

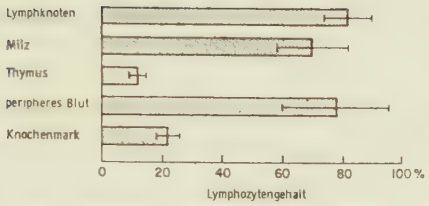

Abb. 6: Lymphozytengehalt lymphatischer Rattenorgane (Mittelwert von 6 Tieren): 9 Tage nach Beendigung der Testosteronbehandlung, verglichen mit dem Normalwert (100%) von 8 Kontrolltieren, die Kochsalz parenteral erhalten hatten. Selektive Wirkung auf Organe kurzlebiger Lymphozyten.
Lit.: FREY-WETTSTEIN u. CRADDOCK (92).

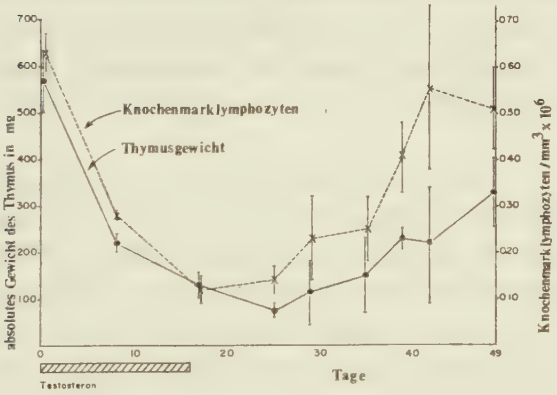

Abb. 7: Vergleich der Abnahme des Lymphozytengehalts des Knochenmarks und des Thymus während und nach Testosteronbehandlung.
Lit.: FREY-WETTSTEIN u. CRADDOCK (91).

D. INTERPRETATION DER WIRKUNG ANDROGENER HORMONE AUF DIE BLUTZELLEN

Androgene Hormone erhöhten im peripheren Blut und im Knochenmark die Zahl der Erythrozyten (7, 13, 94, 119, 120, 174, 175, 177, 195, 226), der neutrophilen Granulozyten und weniger regelmäßig der Thrombozyten (s. S. 33 f). Vermindert wurde dagegen die Zahl der kurzlebigen Lymphozyten im Thymuskortex, im Knochenmark und im peripheren Blut. Bei Ratten ging im Blut dem Abfall der kurzlebigen Lymphozyten ein initialer Überschuß voraus. Eine Monozytopenie wurde von BRODSKY et a. (37) bei Patienten mit zyklischer Neutropenie nach Testosteron beobachtet. Interpretationen dieser Effekte männlicher Geschlechtshormone auf die Blutzellen wurden von FREY-WETTSTEIN und CRADDOCK (91-93), BRODSKY u. Mitarb. (35) sowie BYRON (43, 44) publiziert. Zusammen mit weiteren Möglichkeiten sollen diese Erklärungsversuche kurz wiedergegeben werden.

Nach der Hypothese von FREY-WETTSTEIN u. CRADDOCK (91-93) beschleunigt Testosteron die Transformation kurzlebiger kleiner Lymphozyten des Thymus in langlebige Immunzellen und fördert deren Auswanderung in den Blutkreislauf und die peripheren lymphatischen Organe. Dieses Geschehen erkläre den anfänglichen Anstieg kurzlebiger Lymphozyten im Blut (s. S. 38). Leider kann dadurch nicht begründet werden, warum die peripheren lymphatischen Organe bei der postulierten Zelleinwanderung nicht eindeutig schwerer und größer wurden. Eher das Gegenteil war der Fall (s. S. 24). Im Knochenmark soll, so die Autoren, Testosteron die Differenzierung von Lymphozyten in Erythrozyten und Granulozytenvorläufer stimulieren. Die nach androgenen Hormonen beobachtete Vermehrung dieser Zellarten würde somit sicherlich erklärbar.

Jedoch müssen zweifellos auch noch weitere Regulationsmechanismen in Betracht gezogen werden. So ist seit einiger Zeit bekannt, daß die Erythropoese unter anderem als Folge eines androgenerhöhten Erythropoetinspiegels angeregt wird(7, 94).

Gut begründet ist auch die Auffassung von BRODSKY u. Mitarb. (35). Den Überlegungen dieser Autoren gemäß können verschiedene androgene Steroide die Richtung der Differenzierung von Knochenmarksstammzellen ändern. In diesem Zusammenhang ist die Studie METCALFS (164) aufschlußreich, der den Nachweis für eine gemeinsame Stammzelle von Monozyten und Granulozyten erbrachte. Bei geringer Konzentration eines - in allen menschlichen Seren nachweisbaren - "Colonystimulating-factor"(CSF) - differenzierten sich in vitro die Stammzellen zu Monozyten, in höherer Konzentration zu Granulozyten. BRODSKY et al. (35) vermuten nun, daß Androgene die Stammzellen direkt oder indirekt (über eine Konzentrationsveränderung des CSF) dazu anregen, mehr Erythrozyten und Granulozyten- und weniger Lymphozyten und Monozyten - zu bilden.

Die Stammzelle scheint tatsächlich der zentrale Angriffspunkt der androgenen Steroidhormone zu sein. Sie scheinen nicht nur die Weiche für die Differenzierungsrichtung zu stellen, sondern auch die Proliferationskinetik zu beeinflussen. Denn sowohl Hormone mit vorwiegend androgener als auch mit mehr anaboler Eigenschaft stimulierten in Mäusen die Proliferation von Stammzellen im Knochenmark (250).

Von BYRON (43, 44) stammt die Theorie, daß die pluripotenten Stammzellen des Knochenmarks (oder deren In-vitro-Korrelat =Colony-forming-units=CFU), durch androgene Steroide mit 5ß-Konfiguration aus dem G_o-Zustand in die G_1-Phase getriggert wer-

den. Testosteron würde dabei zuerst zu 5ß-Dihydrotestosteron reduziert werden, bevor es seine Wirkung entfaltet.
Eine Vermehrung von unipotenten granulozytischen Stammzellen (oder deren In-vitro-Korrelat Colony-forming-units=CFU) wurde bei Mäusen und Stumptail-Affen erfasst (6, 7, 250).

Auch eine Zunahme der Myeloblasten fand man in Ratten und Mäusen (242, 250). In den Mäusen erfolgte ein Anstieg jedoch nur solange, als CFU zur Nachbildung verfügbar waren (250). Es ist deshalb anzunehmen, daß die Vermehrung der Myeloblasten eine Folge der Stammzellvermehrung war (250).

Einen ganz anderen Wirkungsmechanismus demonstriert schließlich das Ätiocholanolon. Ätiocholanolon erhöhte bei Karzinompatienten, deren Knochenmark mit Zytostatika supprimiert war, die Granulozyten des peripheren Blutes vorwiegend durch Entleerung der Reservepools des Knochenmarks (140).

III. METABOLISMUS DER ANDROGENEN HORMONE UND WIRKUNGSMECHANISMEN AUF ZELLULÄRER EBENE IN LYMPHATISCHEN ORGANEN

A. STOFFWECHSEL ANDROGENER HORMONE

1. THYMUS

Der Thymus ist kein aktives Organ für den Metabolismus von androgenen Hormonen. SATO (210) untersuchte den Stoffwechsel von Testosteron in verschiedenen Zielorganen der Androgene bei Ratten. Er stellte fest, daß Testosteron im Thymus nur zu etwa 5-8 % umgebaut wird (im Vergleich zu beispielsweise 99 % in der Leber). Die einzelnen Schritte des geringen Testosteronstoffwechsels sind in Abb. 8 aufgezeichnet. Eine kleine Menge an Testosteron wurde von einer Androgenhydroxylase, die NADPH und O_2 benötigt (219), an 6 ß hydroxiliert. Die hauptsächlichsten Metaboliten des Testosterons waren jedoch Δ^4Androsteron-3, 17-dion und Androsteron. Eine Δ^4-5 α-Hydroxylase reduzierte die 4/5-Doppelbindung. Ein weiteres Enzym reduzierte anschließend an C_3 die Carbonylgruppe (3α-hydroxy-Steroiddehydrogenase).
Der höchste Prozentsatz an Δ^4-Androsteron-3, 17, dion und Androsteron wurde im Thymus von drei Wochen alten Ratten, der geringste in zehn Wochen alten Ratten, gefunden. Die Bedeutung dieser Altersdifferenzen ist nicht bekannt. Da drei Wochen alte Ratten im präpubertären Alter sind, könnte man spekulieren, daß die

zu dieser Zeit erhöhte Enzymaktivität im Zusammenhang mit der bevorstehenden Involution des Thymus steht (219).

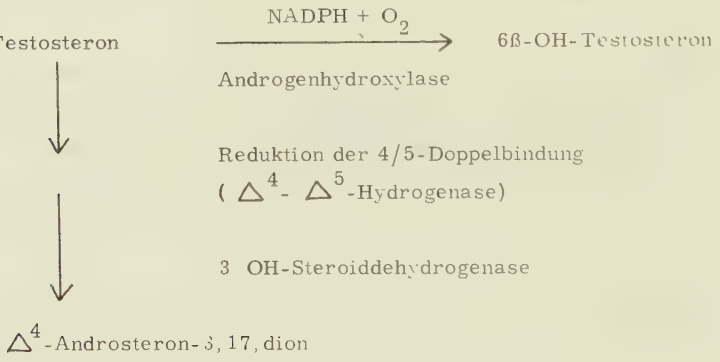

Abb. 8: Androgenstoffwechsel in Thymushomogenaten von Ratten. Lit.: SATO (219)

Menschliche Thymushomogenate konnten in vitro mittels einer 17ß-OH-Steroid-Dehydrogenase Androstendion zu Testosteron oxidieren (135). Eine Reihe weiterer Metabolisierungsschritte wurde nicht identifiziert. Möglicherweise wird Testosteron im Thymus des Menschen ähnlich weitermetabolisiert, wie im Rattenthymus (s. oben).

2. MILZ

Beim Versuch von YAMADA et al. (273) offenbarten Gewebshomogenate der Milz unreifer Ratten nur eine geringgradige Stoffwechselaktivität für (^{3}H)-Testosteron. 86,5 % des Androgens blieben unverändert. Hauptsächlichste Metaboliten waren Androstendion und 5- α -Dihydrotestosteron.

ALVAREZ u. RAMIREZ (5) registrierten im Gegensatz dazu bei weiblichen 2-10 Tage alten Ratten keinerlei Stoffwechsel von 1,2 ^{3}H-Testosteron in der Milz.

3. LYMPHOZYTEN UND GRANULOZYTEN

RAITH et al. (203, 204) studierten den In-vitro-Metabolismus von Testosteron und Androstendion in Granulozyten und Lymphozyten von gesunden Versuchspersonen und Patienten mit myeloischer Leukämie(s.Abb. 8).
Granulozyten und Lymphozyten konnten dabei radioaktiv markiertes Androstendion in Testosteron und 5- α -Androstandion umwandeln. Nur zu einem sehr geringen Anteil wurde die 3-keto-Gruppe von 5 α -Androstandion zu Androsteron reduziert.

Testosteron wurde zu Androstendion oxidiert, konnte jedoch nicht in 5 α -Dihydrotestosteron in Leukozyten gesunder Personen umgewandelt werden. Nur in Zellen von zwei Patienten mit myeloischer Leukämie war 5 α -Dihydrotestosteron ein zustätzlicher Testosteronmetabolit.

Granulozyten und Lymphozyten enthielten somit die folgenden Enzyme zum Androgenumbau:

1. 17 ß-Hydroxysteroidoxidoreduktase
2. 5 α-Reduktase
3. 3 α-OH-Steroiddehydrogenase

In der Milz junger Ratten und in Granulozyten und Lymphozyten des Menschen gelang damit der Nachweis einer 5 α-Reduktase, die sonst nur in den bekannten Androgenerfolgsorganen wiederzufinden ist.

Untersuchungen über einen etwaigen Stoffwechsel androgener Hormone in Lymphknoten, Bursa Fabricii und bursaäquivalenten Organen sind nicht publiziert worden.

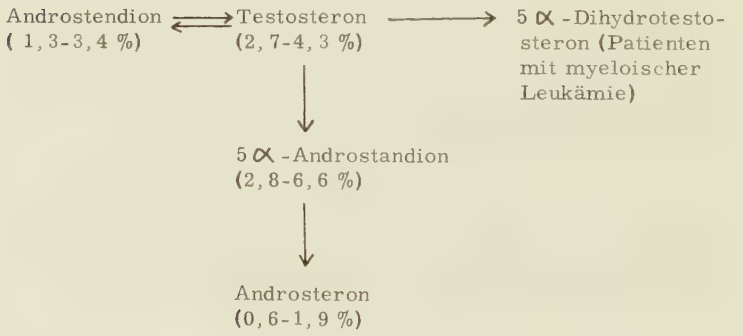

Abb. 9: Androgenstoffwechsel in menschlichen Lymphozyten und Granulozyten. Gesunde Personen und Patienten mit myeloischer Leukämie. In Klammern, Prozentsatz der gebildeten Produkte. Lit.: RAITH et al. (203, 204).

B. WIRKUNG ANDROGENER HORMONE AUF DEN STOFFWECHSEL LYMPHATISCHER ORGANE

1 ENDOGENE RESPIRATION, GLUKOSEOXIDATION UND SAUERSTOFFVERBRAUCH IN THYMUS, BURSA FABRICIUS, LYMPHKNOTEN UND MILZ

WHITE (267) u. JEDEIKIN u. WHITE (131) befaßten sich mit der Wirkung von Steroidhormonen auf den Stoffwechsel von ganzen Lymphknoten und von Lymphozytensuspensionen aus Thymus und Lymphknoten von Ratten. Eine Reihe von C 21-, C 19- und C 18-Steroiden hemmten die endogene Respiration, den Sauerstoffverbrauch und die Glukoseoxidation der lymphatischen Organe und Zellen. Die Steroide, darunter androgene Hormone, wirkten bereits in minimalen Konzentrationen (10^{-5} bis 10^{-4} M).
Die Stärke der Wirkung hing von bestimmten Strukturmerkmalen ab. Zum Vergleich der Wirksamkeit verschiedener Hormone auf die endogene Respiration, den Sauerstoffverbrauch und die Glukoseoxidation siehe Abb. 10.

Steroid	Endogene Respiration	Sauerstoff-verbrauch	Glucose-oxidation
Testosteron	31	29	30
17-Äthyltestosteron	87	88	97
19-Nortestosteron	65	77	93
17-Äthyl-19-Nortestosteron	*	94	99
Östradiol	15	21	33
Cholesterol	2	2	5

Abb. 10: Wirkung von in vitro zugesetzten Steroiden auf die endogene Respiration, den Sauerstoffverbrauch und die Glukoseoxidation von Lymphozytensuspensionen des Thymus von Ratten. * = nicht bestimmt. Lit.: A. WHITE (267).

Bei weißen Leghorn-Küken verursachte Testosteronpropionat einen signifikanten Abfall des Sauerstoffverbrauches von Bursahomogenaten und einen geringeren in Thymushomogenaten. Testosteron hatte keinen Effekt auf den Verbrauch von Sauerstoff der Zellen der Milz (73).

Im Gegensatz dazu wurde von KULKARNI et al. (153) eine Zunahme der endogenen Respiration in Thymus- und Bursazellen von New Hampshire-Küken nach Testosteronpropionat ermittelt. Diese Diskrepanz mag in der Verschiedenheit der Kükenarten begründet sein. Möglicherweise war auch die Fragilität der Zellen der involutierenden Bursen der Thymi erhöht. Dabei werden üblicherweise vermehrt Mitochondrien frei, die einen erhöhten Stoffwechsel vortäuschen können (153).

Eine Beschleunigung der Zellbildung, Zellentwicklung und Zellreifung im Thymus von Kaninchen haben MEISSNER et al. (162) nach Methenolon gefunden. Das Hormon erzeugte keine Atrophie des Thymus, wie üblicherweise nach androgenen Hormonen zu erwarten.

2. PROTEINSTOFFWECHSEL

Androgene Hormone besitzen eine mehr oder minder ausgeprägte anabole Komponente. Sie stimulieren in ihren primären Erfolgsorganen (wie Leber, Talgdrüsen, Prostata, Samenbläschen) die Biosynthese von Proteinen und Nukleinsäuren (220). Am Thymus und an der Bursa Fabricius induzieren die männlichen Geschlechtshormone dagegen Involutionsprozesse. Am Thymus wurde nachgewiesen, daß diese begleitet werden von katabolen, eiweißabbauenden Aktivitäten (1, 131, 266). Über den Einfluß androgener Hormone auf den Proteinstoffwechsel der Bursa Fa-

bricii oder anderer lymphatischer Organe wurden keine Arbeiten veröffentlicht. Der Thymus muß deshalb vorerst als einziges Organ mit kataboler Wirkung der androgenen Hormone gelten (151).

a. Proteinsynthese

Testosteron, Dihydrotestosteron, 19-Nortestosteron, 17-Äthyltestosteron und 17-Äthyl-Nortestosteron hemmten die RNA-Polymeraseaktivität - und damit die RNA-Synthese - von Thymuszellkernen männlicher Ratten. Das wurde für Testosteron und Dihydrotestosteron *in vitro* (1, 2), für die restlichen aufgeführten Hormone auch *in vivo* nachgewiesen (131, 267).
Während Kortison vorwiegend die Synthese ribosomaler RNA inhibierte, verminderten Testosteron und Dihydrotestosteron vorallem die Bildung von DNA-ähnlicher RNA (1).

Es muß dazu gesagt werden, daß die RNA-Synthese unter physiologischen Bedingungen wahrscheinlich nur zu 10-20 % blockiert wird. Das scheint jedoch genug, um die Involution des Thymus einzuleiten (1).

WHITE (267) hielt fest, daß die Stärke der respiratorischen Hemmung mit der Verminderung der Proteinsynthese nach androgenen Hormonen eindeutig korreliert war (s. Abb. 10).
Es bleibt noch zu erwähnen, daß die Einschränkung der RNA-Synthese ein schnelles Phänomen war, das der Hemmung oxidativer Prozesse oder der Aufnahme von Glukose vorrausging (1).

b. Proteinabbau

Die Aspartat-Glutamat-Transaminase-Aktivität in Zellsuspensionen von Thymuslymphozyten war in postpubertären Ratten höher als in präpubertären (31). Nach Kastration sank die Aktivität des Enzyms in beiden Altersgruppen deutlich ab. Wurden junge Ratten mit Testosteron behandelt, dann stieg die Aktivität des Enzyms in Thymuslymphozyten auf die Werte an, die mit jenen älterer Tiere vergleichbar waren.
Auch *in vitro* erhöhten androgene Hormone (Testosteron, 17 α-äthyl-19-Nortestosteron) die Transaminaseaktivität (168).

Diese Erscheinungen lassen sich folgendermaßen interpretieren: Pyridoxalphosphat ist das Koenzym der Transaminasen und anderer Enzyme, die im Aminosäure- und Proteinstoffwechsel eingreifen (31). Der Mangel von Pyridoxin führt in Mäusen zur deutlichen Atrophie von Thymusgewebe (31). Ein weiterer Mechanismus der den Untergang der Thymusdrüse herbei führt, scheint nun die Stimulation der Transaminasen durch *Androgene* zu sein. Das Enzym kathalisiert reversibel anabole und katabole Vorgänge. α-Ketoglutarat bindet *in vivo* unter Beisein von spezifischen Transaminasen Aminogruppen von Aminosäuren zur Bildung von Glutaminsäure. In weiteren Stoffwechselschritten wird der Stickstoff von Aminosäuren in irreversible Abbauwege eingeschleust. Diese Richtung der Aktivität der Transaminasen ist somit *katabol*. Es ist denkbar, daß androgene Hormone durch die Stimulation der Aktivität des Enzyms Aspartat-Glutamat-Transaminase den Proteinabbau über die genannten Stoffwechselschritte beschleunigen (31).

Testosteron hatte keinen Einfluß auf die Glutamin-Alanin-Transaminase, im Gegensatz zu Kortisol, das bevorzugt dieses Enzym stimulierte (168).

3. VITAMIN C-STOFFWECHSEL

DIETER u. BREITENBACH (74) bestimmten die Konzentration und den Oxidationszustand von Vitamin C in reifenden lymphatischen Organen von weißen Leghorn-Hähnen und Sprague-Dawley-Ratten. Es stellte sich heraus, daß die Konzentration von Ascorbat während des schnellsten Wachstums der lymphatischen Organe relativ zu Dehydroascorbat anstieg. In Phasen der Involution nahm dagegen die Ascorbat-Konzentration stark ab und die oxidierte Form herrschte vor.
Es bestand außerdem eine umgekehrte Korrelation zwischen dem Prozentsatz von Dehydroascorbat an totalem Vitamin C im Thymusgewebe und der Fähigkeit eines humoralen Thymusfaktors, das Wachstum von sekundären lymphatischen Organen zu beschleunigen und die Glukoseoxidation in diesen Organen zu regeln (s. Abb. 11). Es wurde offensichtlich, daß Vitamin C während der Ontogenese für die optimale Produktion der humoralen Substanz des Thymus notwendig ist.

Wurden die Tiere mit Testosteronpropionat (oder Kortikosteron) vorbehandelt, dann verschob sich das chemische Gleichgewicht zwischen Ascorbat und Dehydroascorbat zugunsten von Dehydroascorbat. Die Konzentration des oxidierten Produktes stieg um so mehr, je stärker der Thymus unter dem Einfluß der Steroidhormone schrumpfte.

In der Bursa der Hähne konnte nur Testosteronpropionat, nicht Kortikosteron, den Oxidationsgrad verschieben.

Eine Vermehrung von Dehydroascorbat in verschiedenen Geweben wurde in Zusammenhang mit degenerativen Prozessen gefunden (Mitosehemmung, Aktivierung lysosomaler Enzyme, Lipid-

Thymuswachstum; Stimulation d. Produktion eines humoralen Thymusfaktors	unter Hormoneinfluß (Testosteron, Kortikosteron)	Thymusinvolution; Hemmung d. Produktion eines humoralen Thymusfaktors.

ASCORBAT ⟷ DEHYDROASCORBAT

Regenerative Prozesse;	ohne Hormoneinwirkung	Degenerative Prozesse;
RNS-Synthesesteigerung, Stimulierung der Kollagenbildung	(wurde nicht unter Hormoneinfluß gemessen)	Mitosehemmung, Lysosomenaktivierung Lipidperoxidation, Störung d. Membranpermeabilität.

Abb. 11: Beziehung zwischen chemischem Gleichgewicht von Vitamin C-Produkten und Gewebsfunktionen des Thymus von Ratten. Testosteron und Kortikosteron erhöhten den Dehydroascorbatgehalt und verursachten katabole Prozesse (obere Hälfte des Schemas). Dies steht im Einklang mit den degenerativen (bzw. regenerativen) Veränderungen, die allgemein bei Überwiegen von Dehydroascorbat (bzw. bei Ascorbat) gefunden werden (untere Hälfte des Schemas).
Lit.: DIETER u. BREITENBACH (74).

peroxidation, Membranpermeabilitätsstörungen (74)). Regenerative Prozesse, wie RNA-Synthese und Kollagenbildung, wurden dagegen durch Ascorbat eingeleitet. Da nun androgene Hormone an lymphatischen Organen atrophische Erscheinungen hervorrufen, kann man annehmen, daß die Umwandlung von Ascorbat zu Dehydroascorbat dabei mit eine Rolle spielt (s. Abb. 11).

Zwischen dem Vitamin C-Stoffwechsel und An- und Abbauvorgängen durch Androgene scheint generell eine enge Beziehung zu bestehen. VANHA-PERTULA (251) hat bei Ratten nach verschiedenen androgenen und anabolen Steroiden die allgemeine Ascorbinsäuresynthese des Organismus stimuliert vorgefunden. In solchen Organen also, in denen Androgene anabol wirken, erhöhen sie offenbar auch die Konzentration an Ascorbat. In den zentralen lymphatischen Organen von Hähnen und Ratten (Bursa und Thymus) erniedrigten sie das Ascorbat und wirkten katabol. Es wäre bemerkenswert, wenn sich diese Wechselbeziehungen auch für den menschlichen Organismus gültig erweisen würden.

4. ZUSAMMENFASSUNG DER STOFFWECHSELWIRKUNGEN

In Abb. 12 sind die verschiedenen Stoffwechselveränderungen aufgeführt, die eine mögliche Ursache für die Rückbildung zentraler und peripherer lymphatischer Organe nach androgenen Hormonen bilden. Die morphologischen Rückbildungen lassen sich dabei gut mit den Modifikationen des Stoffwechsels in Einklang bringen. Man kann die vorläufigen Erkenntnisse folgendermaßen zusammenfassen:

Androgene Hormone entfalten ihre Aktivität vorwiegend in z e n t r a l e n I m m u n i t ä t s o r g a n e n. Dort werden verschiedene Stoffwechselfunktionen eingeschränkt (Glukoseoxidation, Sauer-

stoffverbrauch, endogene Respiration, Proteinsynthese) oder Abbauvorgänge beschleunigt (Proteinkatabolismus). Dies führt neben anderen Mechanismen (s. S. 14f) zur Atrophie und Gewichtsabnahme dieser Organe. Der degenerierende Einfluß androgener Hormone spiegelt sich in der Verschiebung des chemischen Gleichgewichts der Vitamin C-Produkte zugunsten der oxidierten Form (Dehydroascorbat) wieder. In der Bursa Fabricius ist die Hemmung der alkalischen Phosphatase des Mesenchyms ein Indiz für den androgenen Einfluß. In engem Zusammenhang zur Verminderung der Konzentration des Ascorbats steht die Änderung der Produktion von Thymushormonen, welche die Immunkompetenz des Organismus regeln und das Wachstum und die Funktion peripherer lymphatischer Organe dirigieren. Die Wirkung androgener Hormone auf die Peripherie kommt in erster Linie sekundär über die Änderung der Produktion humoraler Faktoren des Thymus zustande (s. S. 29).

Die Situation zu Beginn der Reifungsperiode der peripheren lymphatischen Organe unmittelbar postnatal bildet offenbar eine Ausnahme. Zu dieser Zeit kontrollieren die androgenen Steroide direkt die zelluläre Zusammensetzung von Lymphknoten und Milz bei Mäusen (196). Ob dies für Säugetiere generell oder gar für menschliche Verhältnisse zutrifft, werden erst ausgedehntere Analysen belegen können.

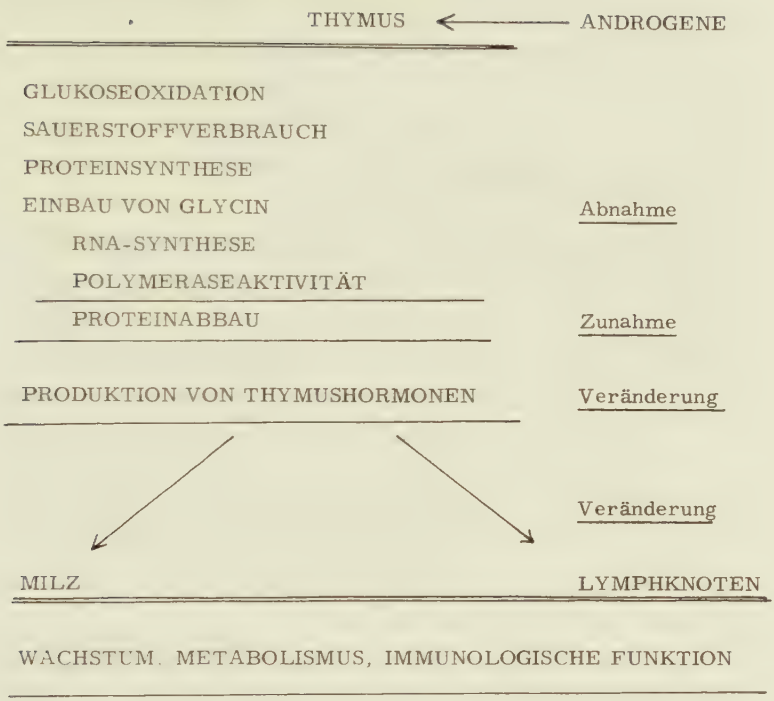

Abb. 12: Die Wirkung androgener Hormone auf den Stoffwechsel des Thymus und die sekundären Auswirkungen auf die peripheren lymphatischen Organe.

5. INTRAZELLULÄRER TRANSPORT ANDROGENER HORMONE

a. Bindung an Rezeptoren?

Physikochemische Interaktionen zwischen androgenen Hormonen und der Zelle des Erfolgsorgans wurden innerhalb des lymphatischen Systems nur an Thymus und Milz untersucht. An den typischen Wirkorten der männlichen Geschlechtshormone (Prostata, Hoden, Area praeoptika, Samenbläschen, Talgdrüsen usw.) sind die Vorgänge im molekularbiologischen Bereich vom Eintritt des Hormons in die Zelle, bis zur Entfaltung der spezifischen Wirkung im Kern, relativ genau beschrieben (s.z.B. 220). Soweit dies überhaupt möglich ist, sollen die bekannten Vorgänge an den klassischen Erfolgsorganen mit den experimentellen Befunden an der Thymuszelle verglichen werden.
Freies Testosteron steht im Blut im Gleichgewicht mit gebundenem Testosteron. Nur das freie Hormon gelangt an der Prostata in die Zelle, nachdem es an der Zellmembran von der 5 α-Reduktase reduziert wurde. Das 5 α-Dihydrotestoteron wird im Zytosol an einen Proteinrezeptor gebunden. Der Hormon-Rezeptor-Komplex kann in den Kern "gefahren" werden und dort, nach der Interaktion mit einem weiteren Rezeptor, die Bildung spezifischer Ribonukleinsäuren stimulieren oder hemmen. Die außerdem mögliche Reduktion an 3ß oder 17ß schafft andere Testosteronderivate mit anderer physiologischer Wirkung (220).

Im Thymuszellhomogenaten von Ratten wurde die 4/5-Doppelbindung von Testosteron von der Δ^4-5 α Hydrogenase reduziert (219). Dieser Reduktionsschritt ist vergleichbar mit der 5 α-Reduktion des Testosteron an der Zellmembran der Prostatazelle.

Anders als in den klassischen Erfolgsorganen wurde das metabolisierte Testosteron an keinen spezifischen Rezeptor im Zytosol von Thymuszellen von Ratten in vitro gebunden (173, 224). Ob dies auch für andere Tierspezies oder den Menschen gilt, muß sich erst erweisen. Im Gegensatz zu Testosteron wurden Kortisol und andere Steroide sehr wohl an spezifische zytoplasmatische und nukleäre Rezeptoren angeschlossen (2, 173, 224). Die Stärke der Bindung korrelierte mit der katabolen Aktivität dieser Hormone (173)).
Testosteron konnte Kortisol weder im Kern noch im Zytoplasma der Thymuszelle von seinem Bindungsprotein verdrängen (2, 173, 224).

Dihydrotestosteron-Zytosol-Komplexe wurden in der Milz, im Gegensatz zum Thymus, gefunden (238).

b. Chromatinbindung

Untersuchungen an Kälberthymuschromatin zeigten, daß Testosteron im Kern weniger als Kortisol, aber ebenso vorwiegend an Histone mit hohem Gehalt an Arginin gebunden wird (227, 238). Auch in der Milz von Ratten herschte die Bindung an arginin-reiche Histone (234) vor. Die Bindungsstärke von Testosteron an DNA oder RNA war von der Konformation der Nukleinsäuren abhängig. Die Bindung an der Rattenleberzelle, der Prostata und dem M. levator ani erfolgte im Gegensatz zu Thymus und Milz vorwiegend an lysinreiche Histone. Dieser Unterschied in der Affinität zu Arginin oder Lysin könnte mit der katabolen Aktivität des Testosterons am Thymus bzw. der anabolen Wirkung an den anderen Erfolgsorganen zusammenhängen. Auffallend ist jedenfalls, daß die DNA-abhängige RNA-Polymerase stärker durch argininreiche Histone als durch lysinreiche gehemmt wurde (238).

IV. BEDEUTUNG ANDROGENER HORMONE FÜR DIE IMMUNOLOGISCHE ABWEHRFÄHIGKEIT

A. DIE ÜBERLEGENHEIT DES WEIBLICHEN ORGANISMUS IN DER IMMUNABWEHR

Durch Versuche die darauf abzielen die Abwehrlage des Immunsystems von Tieren und Menschen zu prüfen, wurde immer wiederkehrend ein bemerkenswertes Faktum beleuchtet: die Überlegenheit des weiblichen Organismus in der Immunabwehr. Dieser Tatbestand wurde in zahlreichen Veröffentlichungen einschlägiger Arbeiten vorgebracht und hat zu einigen Spekulationen über die Bedeutung von Geschlechtshormonen für das Verhalten des Abwehrsystems des Körpers Anlaß gegeben. Da die androgenen Hormone das Gewebe des Thymus und der Bursa Fabricii als Hauptorgane der Immunresistenz empfindlich dezimieren (s. S.5,20), konnte man aus gutem Grunde mutmaßen, daß eine Ursache für das (immunologisch) schlechtere Abschneiden des männlichen Geschlechtes die androgene Aktivität der Testikularorgane ist. Von den Östrogenen als ovarielle Hormone konnte andererseits mit ziemlicher Sicherheit behauptet werden, daß sie die Phagozytosetätigkeit des retikuloendothelialen Systems antreiben und Bakterien- sowie Virusinfektionen niederhalten (233;s. a. "RES", S. 91). Testikuläre und ovarielle Hormone scheinen also fördernd oder schwächend in das Abwehrsystem einzugreifen.
In den nachfolgenden Kapiteln wird dieser Vorstellung in allen

Einzelheiten nachgegangen. Zunächst wurde jedoch versucht, eine Vielzahl an Publikationen über immunologische Geschlechtsunterschiede systematisch auszuwerten, um die Reichweite der Verschiedenheiten aufzuzeigen. Tabelle II informiert über die besonderen Reaktionstypen des Immunsystems verschiedener Tierstämme und von Menschen, in denen sich ein Geschlechtsunterschied darstellte. Die Liste an Beispielen erfaßt einen Großteil, aber sicher nicht alle Literaturhinweise, da viele Autoren die immunologische Überlegenheit nur als Nebenbefund vermerkten, der aus dem Index Medicus nicht erfaßt werden konnte.

Aus der Übersicht ist zu ersehen, daß spezifische und unspezifische, zelluläre und humorale Abwehrmechanismen in weiblichen Individuen stärker ausgeprägt waren. Ganz allgemein schien die Infektionsbereitschaft bei Mädchen und Frauen nach den Untersuchungen mehrerer Berichterstatter (22, 58, 261) geringer zu sein. Auch Autoimmunkrankheiten, wie systemisierter Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis, Myasthenia gravis oder die erworbene autoimmunhämolytische Anämie traten häufiger bei Frauen, im Tierversuch häufiger beim Weibchen auf (54).

Eine Überlegenheit in der zellulären Immunität wurde vor allem an Mäusen nachgewiesen (Tabelle III). Injezierte Tumorzellen und solide Tumoren waren im Wachstum mehr gehemmt und die Toleranzzeit gegenüber Hauttransplantaten relativ verkürzt. Die Graft-versus-host-Reaktion, als Ausdruck zellulärer Reaktionen, war verstärkt und die Widerstandkraft gegenüber Virusinfektion und Lueserreger größer.

Gegen verschiedene Antigene entwickelte das weibliche Geschlecht des Menschen, sowie verschiedener Säugetiere, eine zwingendere humorale Abwehr. Der Geschlechtsunterschied bestand offen-

sichtlich in der Erst- und in der Zweitantwort (25, 214, 243). Er ist auf eine verstärkte Antikörpersyntese und nicht auf einen langsameren Abbau zurückzuführen, wie BATCHELOR (257) herausfand. Auf schwache Antigene oder geringere Dosen des Antigens trat der Geschlechtsunterschied deutlicher zutage (25, 51, 266). Die Immunreaktionen schienen nicht nur von Beginn an ausgeprägter zu sein, sondern auch länger anzuhalten (243).

Auch die natürlichen unspezifischen Antikörper waren im weiblichen Geschlecht in wirksamerer Konzentration verfügbar. In einer Studie an 315 gesunden Erwachsenen und 503 Kindern verschiedenen Alters fanden BUTTERWORTH u. Mitarb. (41) bei Frauen und Mädchen ab sechs Jahren signifikant höhere Spiegel an natürlichen Antikörpern der Gruppe Ig M. Die Mengen von Ig G und Ig A entsprachen dagegen den durchschnittlichen Werten von Männern. Andere Untersucher ermittelten jedoch auch gegenüber den männlichen Kontrollpersonen elevierte Ig A-Spiegel im Serum (4). Ein größerer Ig M-Anteil bei normalen gesunden Frauen wurde zusätzlich von ROWLEY u. MAC KAY (214) bescheinigt. RHODES u. SCOTT (209) diagnostizierten das gleiche bei Frauen nach der Inokulation mit Salmonella adelaide und bei Patienten mit rheumatoider Arthritis.

Abschließend sei noch auf die bei weiblichen Organismen intensivere Phagozytoseaktivität des retikuloendothelialen Systems hingewiesen. Wahrscheinlich bildet die Stimulierbarkeit mit östrogenen Hormonen den entscheidenden Anreiz für die Begünstigung dieser unspezifischen Abwehrform (181, 96) (s. S. 91).

Welches Gewicht muß nun den androgenen Hormonen für die Ausbildung des Geschlechtsunterschiedes im immunologischen Verhalten beigemessen werden? Wegen der komplizierten Regel-

verhältnisse des endokrinen Systems und der Einflüsse anderer Faktoren (z. B. genetische Besonderheiten (161, 261)) ist dies ohne weiteres nicht zu entscheiden. Es wurden deshalb zahlreiche Tierversuche durchgeführt und zum Teil auch möglichen Fingerzeigen bei Menschen nachgegangen, um die Wirkungen von Kastration oder zusätzlicher Androgenzufuhr im Immunsystem aufzuspüren. Die Ergebnisse dieser Experimente wurden innerhalb der nächsten Kapitel übersichtlich gegliedert und eingehend analysiert. Aus dem sorgfältigen Vergleich der Einzeldaten untereinander und deren Einordnung in vorangehend geschilderte Zusammenhänge konnten konkrete Schlußfolgerungen gezogen werden.

B. KASTRATION UND IMMUNITÄT

1. ZUSAMMENFASSENDER ÜBERBLICK ÜBER DIE TIEREXPERIMENTELLEN ERGEBNISSE

Tabelle III und IV informieren ausschließlich über die Auswirkungen von tierexperimenteller Kastration auf immunologische Reaktionen (erfaßbare Publikationen der letzten 60 Jahre), da im gesamten Schriftgut ein Vermerk über den Sachverhalt bei Menschen fehlte. Die Resultate wurden nach der Art der getesteten Immunreaktion geordnet, um die unterschiedliche Antwort der kastrierten Tiere auf die thymusabhängige und thymusunabhängige Immunität hervorzuheben.

Der künstliche Entzug von androgenen Hormonen durch Orchidektomie im präpubertären oder postpubertären Alter aktivierte in verschiedenen Mäusestämmen, in Kaninchen und in Meerschweinchen die vom Thymus bestimmten Abwehrleistungen. Das waren Resistenzformen, die von T-Lymphozyten beherrscht werden und Reaktionen die eine humorale Antikörperbildung bedingen, wenn dazu die Anwesenheit und volle Funkton des Thymus notwendig ist. Folgende Immunreaktionen, bei denen T-Lymphozyten ein vorherrschende Rolle spielen, waren nach Kastration verstärkt: Abwehr von Hautallotransplantaten (50-53, 107), Wachstumshemmung von soliden (hormonunabhängigen) Hauttumoren (50, 53, 26 275) und von Tumorzellsuspensionen (24, 25, 53, 192), Graft-versus-host-Reaktion (51-53), Frühantwort gegen Oxazolon (50-53), Überempfindlichkeit vom verzögerten Typ (53) und Resistenz gegenüber den Erregern von Tuberkulose und Syphilis (33, 158) (s. Tab. III).

Als Abwehrtyp mit thymusabhängiger humoraler Antikörperbildung hatten die Erst- und Zweitantwort auf Erythrozytensuspensionen verschiedener Tierstämme (51-53, 84, 236), die Agglutininbildung gegen H_2-Antigene von letalen Tumorzellen (24, 25) und die Primärantwort auf das synthetische Antigen Polyvinylpyrrolidon (PVP) (84), ebenfalls an Schutzfunktion gewonnen (s. Tab. III).

Thymusunabhängige humorale Antikörperreaktionen veränderten sich, mit einer einzigen Ausnahme, nach Orchidektomie dagegen nicht (s. Tab. IV).

2. ZELLULÄRE ABWEHR

a. Abstoßung von Hautallotransplantaten

Die mittlere Überlebenszeit von Hautallotransplantaten schwacher (51, 107) und starker Histokompatibilität (51) verkürzte sich signifikant nach Orchidektomie junger und erwachsener Mäuse.
Dabei waren die Immunreaktionen bei Unverträglichkeiten gegenüber Antigenen schwacher Histokompatibilität deutlicher gesteigert (51).
Zwischen dem Einsetzen der effektvolleren Abwehr und dem Zeitpunkt der Kastration verstrichen bei postpubertär kastrierten BALBc-Mäusen zwischen 8 und 12 Wochen, bei präpubertären Tieren dieses Stammes nur 2 Wochen. Im ersten Fall hielt die erhöhte Reaktionsfähigkeit mindestens 32 Wochen lang an. Bei den jüngeren Tieren konnte der Kastrationseffekt noch nach 12 Wochen ausgemacht werden (51).
Das längere Intervall zwischen verbesserter Immunabwehr und Orchidektomie bei Mäusen im postpubertären Alter ist wahrschein-

lich von der allgemein langsameren Hyperplasie lymphatischen Gewebes in den älteren Tieren verschuldet worden (51).

b. Hemmung des Wachstums von Tumoren

Solide Tumoren der Haut und Tumorzellsuspensionen waren der Gegenstand dieser Untersuchungen.
Orchidektomie verzögerte in verschiedenen Mäusestämmen das Wachstum und verlängerte die Induktionszeit chemisch verursachter hormonunabhängiger Tumoren. Die Zeit bis zum Auftreten von Sarkomen nach subkutaner Injektion von Methylcholanthren war bei adulten Mäusen signifikant verlängert (53). Auch epidermale Neoplasien (nach Methylcholanthren) und subkutane Hauttumoren (nach 7,12,Dimethylbezanthrazen) wuchsen in kastrierten Tieren langsamer als in scheinoperierten (26,275).
Während CASTRO (53) nach subkutan injezierten (chemisch induzierten) Aszitessarkomzellen eine leichte Begünstigung der orchidektomierten adulten Mäuse in Bezug auf Überlebenszeit, Tumorwachstum und Induktionszeit feststellte, fanden PETER et al. (192) zwar die Bildung zytotoxischer Antikörper auf ein allogenes Lymphosarkom forciert, die Zythopathogenität immunkompetenter Zellen jedoch abgeschwächt und die Überlebenschancen kastrierter Mäuse reduziert. Bei BATCHELOR u. CHAPMAN (25) vermehrten sich vitale BP8-Asciteszellen bis zum 4. Tag nach der Immunisierung schneller in orchidektomierten Mäusen. In den Tagen danach aber wuchsen sie langsamer als in nichtoperierten Tieren.

c. Tuberkulose und Syphilis

Es ist bekannt, daß der Abwehrkampf gegen Tuberkelbakterien in erster Linie von zellulären Elementen angeführt wird. Nur ungenau umrissen sind indessen immer noch die Aufgabenschwerpunkte zellulärer und humoraler Immunantworten im Verlauf der Syphilis (69). Humorale Antikörper auf Treponema pallidum treten im Serum erst sechs bis acht Wochen nach dem Erregereintritt auf (69). Die Verteidigungsreaktion beim Primäraffekt, der sich schon nach drei bis vier Wochen manifestiert, wird hingegen wahrscheinlich von thymusabhängigen Zellen getragen (69).
Wenn die Vermutungen über den Abwehrtyp der spezifischen Infektionskrankheiten richtig sind, dann ist anzunehmen, daß hier ebenfalls die zelluläre Immunität durch den operativen Entzug physiologischer Androgenmengen gestärkt wird. Durch Kastration verlängerte sich nämlich die Überlebenszeit von Meerschweinchen, die mit Tuberkelbakterien infiziert worden waren. Es verbesserte sich gleichfalls die Resistenz von Kaninchen gegenüber dem Erreger der Syphilis (gemessen an der längeren Inkubationszeit bis zum Auftreten von Primärläsionen) (33, 158).

d. Oxazolon

Oxazolon ist ein Antigen, das in der Frühreaktion die zelluläre, in der Spätreaktion die humorale Gegenwehr entfacht. Abb. 13 veranschaulicht, daß nach Kastration bei Mäusen die zelluläre Frühreaktion signifikant kräftiger ausfiel, als bei unbehandelten Mäusen, die humorale Spätantwort jedoch unverändert blieb (51).

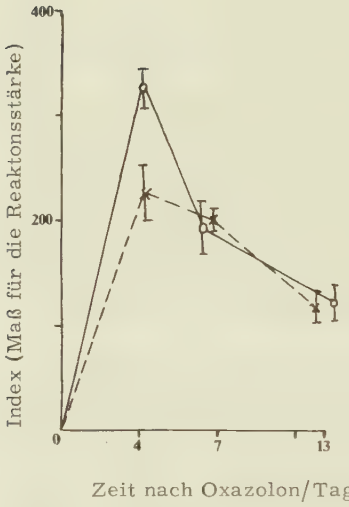

Abb. 13: In v i v o - Reaktion von orchidektomierten Mäusen auf O x a z o l o n. Erhöhte Frühreaktion (zelluläre Antwort); keine Veränderung in der späten (humoralen) Antwort.
O = Orchidektomiert
X = Kontrollwerte
Lit. : J. E CASTRO (51).

e. Erythrozyten

Zur Vernichtung körperfremder Erythrozyten werden humorale Antikörper einerseits und T-Lymphozyten andererseits als Helferzellen herangezogen (51, 160). Die T-Lymphozyten sind dabei aber das limitierende Vermittlungsglied. So verwundert es nicht, daß die Immunantwort auf Fremderythrozyten, als Ausdruck stimulierter zellulärer Schutzkräfte nach Orchidektomie, energischer erfolgte als gewöhnlich (51). Zum Zeitpunkt der Erst- und der Zweitantwort präpubertär und postpubertär kastrierter Mäuse waren das Gewicht der Milz erhöht, ihr Zellgehalt angewachsen und mehr direkte "plaquebildende Zellen" gegenwärtig (51-53, 236).

3. KASTRATION UND HUMORALE ANTIKÖRPERBILDUNG

a. Thymusabhängige Antigene

Aus der Tabelle III ist zu entnehmen, daß hämagglutinierende Antikörper auf thymusabhängige Antigene, wie Schaferythrozyten (SRBC) und BP 8-Aszitessarkomzellen, bei männlichen Mäusen nach dem Entfernen der Hoden zahlreicher gebildet wurden. Unter dem Antigenreiz der BP8-Zellen war dieser Effekt einschneidender während der Sekundärantwort adulter und junger Tiere. Er war geringfügiger im Verlauf der Erstantwort erwachsener und nicht registrierbar zur Zeit der Primärantwort junger Mäuse (24). BATCHELOR u. CHAPMAN (24) konnten abgrenzen, daß die Agglutininsynthese bei Mäusen durch die Testes immer etwas gedrosselt wird, während der Abbau der Antikörper unbeirrt vonstatten geht. Jene Hemmung ist zudem quantitativer und nicht qualtitativer Art. Nach der Kastration stiegen die Agglutinine schneller an und erreichten höhere Werte.

Antiseren von orchidektomierten Mäusen bildeten ausgedehntere und inniger verkettete Erythrozytenagglutinate als die Seren der von dem Eingriff verschonten Nager. Sie waren den Agglutinaten im Serum gesunder Mäuseweibchen sehr ähnlich (24).

Ungewöhnlich ist die nach Orchidektomie stark belebte Antikörperbildung gegen das Antigen Polyvinylpyrrolidon (PVP). Bezeichnenderweise war die Reaktion jedoch nur bei Anwesenheit des Thymus verstärkt. EIDINGER u. GARETT (84) konnten hierzu passend ausfindig machen, daß eine Stimulation von B-Zellen mit angespornter Antikörperbildung gegen das PVP durch einen hormonähnlichen Stoff in die Wege geleitet wird, der vom Thymus stammt.

b. Thymusunabhängige Antigene

Fast alle thymusunabhängigen Antigen-Antikörperreaktionen blieben von dem Androgenmangel nach Entfernen des Hodengewebes unbeeindruckt (Reaktion gegen Rinderserumalbumin, Pneumokokkenpolysaccharid, Pferdeserum, Hautantigene; Spätreaktion gegen Oxazolon, Hämolysinbildung wider Schaf- und Hammelerythrozyten) (Tab. III).
Nur auf ein allogenes Lymphosarkom war die Bildung von H2-zytotoxischen Antikörpern nach Kastration intensiviert (192). Bei einem anderen Mäusestamm waren H2-zytotoxische Antikörper gegen Hauttransplantate allein bei der zweiten Gewebsübertragung erhöht, bei Erst- und Drittübertragungen indessen niedriger als bei Kontrolltieren (51). Um eine Sonderstellung H2-spezifischer Immunglobuline gegen thymusunabhängige Antigensubstanzen ausklammern zu können, müßten diese Ergebnisse wohl überprüft und umfangreiche Versuchsreihen durchgeführt werden.
In Abb. 14 werden die nach Orchidektomie verstärkten Reaktions-

formen des humoralen und zellulären Schutzsystems nocheinmal zusammenfassend vorgestellt. Dabei ist zu beachten, daß die Aussagen bisher keine generelle, für alle Säugetiere oder gar den Menschen gültige Anwendung erlauben.

Für das humorale Immunsystem gilt, daß es sich durch das Ausschalten von androgenproduzierenden Körpergewebe im Tierexperiment nur dann stimulieren läßt, wenn die zentrale Immundrüse Thymus in irgeneiner Form an der Antikörperbereitstellung beteiligt ist. Thymusunabhängig die Schutzkräfte des Körpers herausfordernde Substanzen können hingegen (mit der erwähnten noch klärungsbedürftigen Ausnahme) durch einen derartigen Eingriff nicht wirkungsvoller bekämpft werden.

NACH KASTRATION STIMULIERTE IMMUNREAKTIONEN

ABWEHR VON HAUTTRANSPLANTATEN
HEMMUNG DES WACHSTUMS VON SOLIDEN TUMOREN UND TUMORZELLSUSPENSIONEN
GRAFT-VERSUS-HOST-REAKTION
REAKTION GEGEN FREMDERYTHROZYTEN
FRÜHREAKTION GEGEN OXAZOLON
RESISTENZ GEGENÜBER TREPONEMA PALLIDUM UND B.TUBERKULOSIS
ÜBEREMPFINDLICHKEIT VOM VERZÖGERTEN TYP
REAKTION GEGEN POLYVINYLPYRROLIDON (PVP)

Abb. 14: Zusammenfassende Übersicht. Wirkung von Kastration auf die Immunität im Tierversuch.

4. MECHANISMUS DER WIRKUNG VON KASTRATION AUF DIE IMMUNITÄT

a. Die Hauptrolle des Thymus

Der Thymus hat sich in der vorangegangenen Darstellung als der zentrale Vermittler der Stimulierung des Immunsystems durch Orchidektomie entpuppt. Ergänzend hier noch einige Anmerkungen, die das Zutreffen dieses Befundes weiter erhärten:

1. Nach Orchidektomie erfolgt präpubertär eine relative Thymushyperplasie, postpubertär eine Verzögerung der Thymusinvolution (s. S. 4 f).
2. Wird die Kastration mit Thymektomie kombiniert, dann bleiben die sonst verstärkten Immunreaktionen gegen Hauttransplantate, Fremderythrozyten und das Antigen Polyvinylpyrrolidon (PVP) unverändert (51, 84, 196).
3. Kastration hatte bei 9-10 Monate alten Mäusen keinen Effekt auf die Immunität. Diese Tiere besitzen nur spärlich Thymusgewebe (84).
4. Die Wirkung des Androgenmangels ist direkt gegen lymphatisches Gewebe gerichtet. Sie wird nicht durch sekundäre Veränderungen des hormonellen Milieus herbeigeführt (84, 48).
5. Die Substitution der androgenen Hormone nach Orchidektomie leitete eine Restitution des Thymusgewebes und eine Normalisierung der nach Kastration erhöhten Immunbereitschaft (51, 53, 34) ein.

Es dauert mehrere Wochen, bis Kastration sich in einer leistungsfähigeren zellulären und thymusabhängigen humoralen Immunität auswirkt (51, 84). Dies ist offenbar die Zeit die verstreichen muß, bis die Thymushyperplasie ein Ausmaß erreicht, das eine quantitativ überlegenere Abwehr erlaubt (51, 84).

Damit durchaus vereinbar ist die nach Kastration sich einstellende Gewebsumwandlung des Immunorgans, bei der im Vordergrund die Vervielfältigung von zellulären Bestandteilen des Kortex (weniger der Medulla) steht (s. S. 13).

b. Zelluläre Immunität

CASTRO (53) bestätigte, daß die bessere zelluläre Immunität kastrierter Mäuse Ausdruck einer unspezifischen zahlenmäßigen Verstärkung und nicht einer quantitativ stärkeren Immunaktivität der einzelnen Lymphozyten ist. Als Ursache der Vermehrung von Zellen im Thymus wurde eine lokal angewachsene Bildungsrate oder eine ergiebigere Einwanderungsrage von Stammzellen aus dem Knochenmark erwogen (84, 53). Eine verlängerte Lebenszeit der einzelnen Thymozyten konnte zumindest bei orchidektomierten Mäusen ausgeschlossen werden (53).
Es spricht tatsächlich einiges dafür, daß die Stammzelldifferenzierung gesteigert wird und die Zahl der in den Thymuskortex wandernden Lymphozytenvorläufer dadurch zunimmt. Jedenfalls wurde erkannt, daß im Knochenmark die Neubildung von Zellen nach Kastration entfacht ist (84). FREY-WETTSTEIN u. CRADDOCK (91) , EIDINGER u. GARRET (84) errechneten außerdem unabhängig voneinander eine enge Korrelation von Gewichtsveränderungen des Thymus und Zellzahlvariationen des Knochenmarks, wie in Abb. 7 skizziert (s. S. 39).

Möglicherweise verhindert Kastration in den ersten Tagen die Auswanderung von kurzlebigen Lymphozyten in die Peripherie. So könnte zumindest erklärt werden, warum zelluläre Immunreaktionen anfänglich abgeschwächt waren, wie in einem Fall belegt (24). Es ist weiterhin anzunehmen, daß auch die Differenzierung von Lympho-

zyten der Primärantwort (T_1-Lymphozyten) zu T_2-Lymphozyten der Sekundärantwort rascher und intensiver vonstatten geht, da Kastration sowohl eine abwehrfähigere Erst- als auch Zweitantwort ermöglichte (84).

c. Humorale Immunität

Obwohl die von den B-Zellen abhängigen Immunreaktionen als thymusunabhängig gelten, besteht doch eine wichtige Kommunikation zu dem Organ. Das Thymussystem ist nämlich für die Erkennung des Antigens erforderlich. Es übermittelt diese Information den B-Zellen, die dadurch angeregt werden, spezifische Antikörper gegen das Antigen zu entsenden. Ohne die T-Zellen des Thymus verlieren die B-Zellen ihre gerichtete Abwehrfähigkeit (126, S. 217).

Antigene Substanzen die solche Reaktionen hervorrufen, sind Schaferythrozyten (SRBC) und das synthetische Makromolekül Polyvinylpyrrolidon (PVP). Gegen beide Substanzen war die humorale Reaktion nach Orchidektomie nachhaltiger als üblich (51, 53, 84). Die Antikörperbildung auf Fremderythrozyten (SRBC) erfordert T-Zellen als Helferlymphozyten. T-Zellen sind hierbei der limitierende Faktor (51). Deshalb wurden nach Kastration von Mäusen hämagglutinierende Antikörper in der Primär- und in der Sekundärantwort zahlreicher gebildet. Der Androgenabfall nach Entfernen der Testes führte zur Stimulation von T-Zellen, was wiederum die Antikörperbildung durch B-Zellen begünstigte.
Die heftigere, von B-Zellen abhängige, humorale Reakton auf PVP wird dagegen hormonell vom Thymus ausgelöst (84). Durch den künstlich erzeugten Mangel an androgenen H. werden humorale Thymussubstanzen (wahrscheinlich aus den epithelialen Thymusanteilen) bevorzugt freigesetzt und dadurch die B-Zellen angespornt, die Antikörperproduktion zu steigern (s. S. 29).

d. Lymphknoten und Milz

Abb. 15 illustriert, wie der Zellgehalt parakortikaler thymusgesteuerter Zonen von Lymphknoten im Zustand nach Kastration angewachsen war, ohne daß sich das Zahlenverhältnis von T-Zellen zu Nicht-T-Zellen verschoben hätte. CASTRO (53), der sich um diesen Forschungskomplex bemühte, konnte nicht entschlüsseln welche Art der Nicht-T-Zellen sich dabei bevorzugt vermehrt hatten. Seiner Meinung nach kämen hierfür nur Makrophagen oder B-Zellen in Betracht.

Aufschlußreich ist diesbezüglich die Entdeckung PIERPAOLI u. SORKINs (196). Nach neonataler Thymektomie und drei bis vier Wochen später durchgeführter Gonadektomie bei Mäusen, bemerkten sie mit Erstaunen, daß sich die zuerst atrophierenden thymusregierten Anteile der Lymphknoten und Milz durch den zweiten Eingriff erholten. Plaquebildende Zellen (PFC, B-Zellen) umsäumten überzählig die lymphoide Grundstruktur (Ein vergleichbares Experiment von CASTRO (53) ließ allerdings eine ähnlich markante Regeneration vermissen). Zumindest besteht also der Verdacht, daß die B-Zellen eine durch Androgene regelbare Größe darstellen und die Zunahme der Nicht-T-Zellen in Lymphknoten und Milz nach Kastration durch diesen Zelltyp zustande kam.

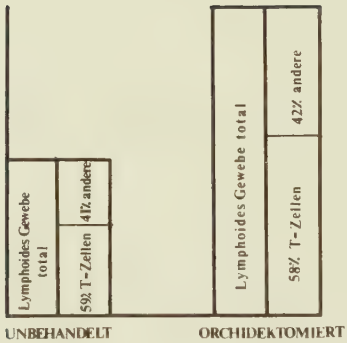

Abb. 15: Prozentsatz und Zahl an Zellen in Lymphknoten von Kontroll- und orchidektomierten Mäusen.
Lit.: CASTRO, J.E. (53).

C. ANDROGENE HORMONE UND IMMUNITÄT

Die Wirkung männlicher Geschlechtshormone auf Immunvorgänge im Tierversuch und beim Menschen war der Gegenstand zwar zahlreicher, aber leider häufig einander widersprechender Publikationen. Deshalb hat sich das folgende Kapitel zur Aufgabe gestellt, an Hand einer größeren Zahl alter und neuer Arbeiten, die Bedingungen zu finden (oder wenigstens zu diskutieren), die eine eindeutige Antwort des Immunsystems auf androgene Hormone gewährleisten.
Alle hierzu erfaßbaren Untersuchungsergebnisse sind in den Tabellen V-VIII festgehalten.
Bei der Auswertung der Veröffentlichungen hat sich als zweckmässig erwiesen, zwischen thymusabhängigen und thymusunabhängigen zellulären und humoralen Immunreaktionen zu unterscheiden. Der Thymus ist ja einer der Hauptangriffsorte androgener Hormone (s. S. 5ff). Deshalb sollte sich eine Suppression dieses zentralen Immunorgans auch in der von ihm vermittelten Immunität mitteilen. Neben dieser mehr organorientierten Betrachtungsweise mußten aber auch solche Wirkungen androgener Hormone auf die Immunabwehr zur Sprache kommen, die sich auf der Ebene der Immunzellen und deren Tätigkeitsbereich abspielen (Antikörperbildung, Interferonbildung, Antigen-Antikörper-Interaktionen). Wie sich herausstellte, können die Folgen für die Schutzaufgabe des Körpers, die auf den verschiedenen immunologischen Ebenen durch die androgene Aktivität zum tragen kommen, einander durchaus konträr sein.

1. THYMUSABHÄNGIGE ZELLULÄRE ABWEHR

a. Hauttransplantationsimmunität

In welchem Ausmaß androgene Hormone die Abstoßungsreaktion gegenüber Hauttransplantaten abwandeln, wurde an prä- und pospubertären Mäusen beiderlei Geschlechts, jungen männlichen Ratten und jungen weiblichen und männlichen Kaninchen untersucht (51, 83, 97, 107, 187, 190, 226, 257, 278) (s. Tab. V).
Vergleicht man in der Tabelle V Einzel- und Summendosen (Gesamtdosis über den Behandlungszeitraum) in ihrer Wirksamkeit die mittlere Überlebenszeit von Hauttransplantaten zu verlängern, so fällt auf, daß in den Fällen mit keiner Wirkung, die Dosis erheblich kleiner war, als bei den erfolgreichen Experimenten.

> FUJII (97) gab zwar eine relativ hohe Menge im Vergleich zu VOJTISKOVA et al. (257), aber nur als Einzeldosis. Vier Wochen später, bei Verpflanzung der Hautpräparate, waren Thymus und periphere lymphatische Organe nicht mehr atrophiert. Bei EICHWALD (83), ZUNKER et al. (278) und CASTRO (51) lagen die Einzel- und Summendosen zwischen ein und zwei Zehnerpotenzen unter der wirksamen Gabe von VOJTISKOVA (257).

Da eine Unterdosierung von androgenen Hormonen die Thymusdrüse nicht lahmlegt, ja im Einzelfall sogar eine Hypertrophie erzeugt (197), ist einzusehen, daß die Abstoßungsreaktionen gegen Hauttransplantate nur dann supprimiert wurden, wenn die Menge des Hormons und die Dauer der Verabreichung genügten, das Organ der zellulären Immunität atrophieren zu lassen.
Die hierbei verwendeten Hormone waren Testosteron, Testosteronpropionat und Androsteron, deren Wirkungsstärken untereinander

merklich differierten.
Androsteron und Testosteronpropionat hatten bei Ratten etwa die vierfache Potenz von Testosteron (197). Das muß in die Überlegungen mit einbezogen werden. Der Thymus älterer Tiere ist weitaus unempfindlicher gegen Androgene als der von heranwachsenden. (197). Es gelang offenbar nur mit dem stärkeren Androsteron bei den Mäusen von SHIP (226), die Immunfunktionen zu lähmen und das Abstoßungsgeschehen gegen die überpflanzten Hautpräparate anzuhalten. Ein vergleichbares Quantum des schwächeren Testosteron nützte hingegen bei den ebenfalls erwachsenen Mäusen von ZUNKER et al. (278) und EICHWALD et al. (83) wenig.

Nur schwierig interpretierbar sind die nicht miteinander zu vereinbarenden Effekte androgener Steroidhormone auf die Hauttransplantatabwehr der Ratten und Kaninchen.
Durabolin verlängerte bei den Ratten die mittlere Toleranzzeit der Gewebsübertragungen, eigenartigerweise jedoch nicht bei den Kaninchen, trotz gleicher Dosis bezogen auf Gramm Körpergewicht (187, 190) (s. Tab. VI). Auch mit Testosteron mißglückte ein Versuch an Kaninchen in einem weiteren Experiment (149).(Fast ist man versucht, eine spezies-spezifische Eigenheit dieser Tierart dafür anzulasten).

Abschließend sei noch das einseitige Abschneiden von Testosteronpropionat (TP) und Durabolin bei Ratten angesprochen. Durabolin allein unterdrückte die Abstoßungsreaktion, TP versagte indessen bei diesen Tieren, obwohl die gleiche Menge zugeführt wurde (190). Offensichtlich ist Durabolin bei Ratten das wirksamere Immunsuppressivum.

b. Abwehr von Tumorzellen

Nur in drei Experimenten wurde dem Einfluß androgener Hormone auf die Abwehr von Tumorzellen Aufmerksamkeit geschenkt (Tab. VI).
FRANKS et al. (89) deckten ein entgegengesetztes Verhalten der Weibchen und Männchen junger und alter Mäuse des CBA-Stammes auf. Sie injezierten täglich sechs bis zehn Tage lang subkutan 1mg Testosteronphenylpropionat. Die Weibchen widerstanden dadurch der Bedrohung durch HeLa-Krebszellen leichter; durch eine Lymphozytose waren sie bevorzugt. In den Männchen, die eine Lymphopenie hinnehmen mußten, wuchsen die Tumorzellen dagegen ungezügelter als in unbehandelten Tieren.
PETER et al. (192) konnten dementgegen an Männchen eines anderen Mäusestammes das Immunverhalten auf Tumorzellen durch eine einmalige Gabe von 1 mg Testosteronpropionat (TP) nicht manipulieren. Nicht anders erging es schließlich BATCHELOR u. Mitarb. (24), die ebenfalls TP gewählt hatten.

Da auch die Auseinandersetzung mit Tumorzellen wie gehabt vom Thymus in Gang gesetzt wird, muß vermutet werden, daß bei den Methoden von PETER et al. (192) und BATCHELOR et al. (24) der Hormonspiegel nicht ausreichte, im Thymus einen Gewebsuntergang einzuleiten und damit der zellulären Immunität Einhalt zu gebieten. Überraschend ist aber das ungleiche Verhalten der Weibchen und Männchen, die FRANKS et al. (89) getestet hatten. Umfangreichere Untersuchungen werden wohl nötig sein, um eine etwaige Besonderheit des Mäusestammes ausschließen zu können.

c. Tuberkulose, Syphilis, Enzephalitisvirus-Infektion

Es wurde geschildert (s. S. 65), daß Laboratoriumstiere gegen Tuberkulose oder Lues gefeiter wurden, wenn die Androgenproduktion durch Kastration gebremst worden war. Zieht man nun die logische Konsequenz daraus und appliziert umgekehrt ein Extraquantum an androgenen Hormonen, dann sollte man konsequenterweise eine Schwächung der Immunität gegen diese spezifischen Infektionskrankheiten erwarten können. In der praktischen Anwendung bestätigte sich dieses Konzept zwar nicht durchgehend, aber die Resultate weisen insgesamt betrachtet dennoch in diese Richtung (Tab. VI).

Wie vorrausberechnet wurde durch Testosteronpropionat (TP) die Infektion mit den Erregern der Syphilis, vor allem bei männlichen (weniger bei weiblichen) erwachsenen Kaninchen, begünstigt. Die Inkubationszeit war kürzer (158).
Unter schlimmeren entzündlichen Erscheinungen innerer Tuberkuloseherde leidend, verminderte sich auch die Überlebenszeit junger Meerschweinchen, die experimentell mit Tuberkelbakterien infiziert worden waren (19). Demgegenüber konnten CARNES (47) mit Testosteron und THOMAS (246) mit androgenen Hodenextrakten weder eine Verschlechterung noch eine Verbesserung der Resistenz gegen das Mykobakterium tuberkulosis ausmachen. Der Verdacht kann wohl trotzdem nicht von der Hand gewiesen werden, daß unter geeigneten Bedingungen (z. B. ausreichende Hormonmenge) generell die Widerstandkraft gegen Tuberkulose geschwächt werden kann.

Die Versuche mit Virusinfektionen schließlich demonstrierten eine besondere Wirkungsweise androgener Hormone. In Mäuseweibchen förderte nämlich die unspezifische anabole Komponente von Testo-

steron die Proliferation von Influenzaviren, als Folge einer stimulierten Proteinsynthese in den Wirtszellen(s. auch S. 82)(137). Dagegen änderte sich nicht die Resistenz erwachsener Mäuse gegen Enzephalitisviren, obwohl ebenfalls Testosteron verwendet worden war (127).

d. Überempfindlichkeit vom verzögerten Typ

CASTRO (53) zitiert Autoren, die Mäuse mit Testosteron oder Östrogenen behandelten und dabei die Allergie vom verzögerten Typ gegen Oxazolon ohne Unterschied des Geschlechts supprimierten. Nach Kastration oder Ovarektomie dagegen war diese zelluläre thymusbestimmte Immunitätsart erwartungsgemäß verstärkt.

2. THYMUSABHÄNGIGE HUMORALE ABWEHR

Reaktion auf Fremderythrozyten

Aus der Tabelle VII geht hervor, daß die thymusabhängige humorale Reaktion gegen Fremderythrozyten nach androgenen Hormonen bei allen Experimenten mit Mäusen abgeschwächt war. Umgekehrt als nach Kastration war die Produktion von "plaquebildenden Zellen" (PFC, B-Zellen) in der Milz junger gesunder Mäuse oder von Tieren die radioaktiv bestrahlt und anschließend knochenmarksubstituiert worden waren, nicht zu übersehen eingeschränkt (97, 148). Bei den bestrahlten Mäusen war dies sogar noch 30 bis 60 Tage später augenfällig, einer Zeitspanne, innerhalb der das Gewicht von Thymus und Milz nach der einmaligen Applikation von Testosteron (1-20 mg) sich bereits wieder der Norm angeglichen hatte (97). In den thymusabhängigen Gebieten der Lymphknoten

(kaum der Milz oder der Peyerschen Plaques) waren gleichzeitig die Lymphozyten reduziert (97).
In einem weiteren Versuch an Mäusen war die Differenzierung von rosettenbildenden Zellen (RFC, T-Zellen) und von plaquebildenden Zellen (PFC, B-Zellen) nach mehrfacher Testosteroninjektion und unmittelbar darauf erfolgender Testung mit Schaferytrozyten (SRBC) gehemmt. Obendrein verringerten sich die hämolysierenden Antikörper (148).

Bei Ratten ließ sich ein immunosuppressiver Effekt androgener Hormone auf die SRBC-Abwehr nicht demonstrieren (91, 115). TOLENTINO (245) bereitete mit verschiedenen androgenen Hormonen sogar einer schnelleren Synthese von hämagglutinierenden Antikörpern auf SRBC den Weg (s. dazu S. 82).

3. THYMUSUNABHÄNGIGE IMMUNREAKTIONEN

Eine Verminderung der androgenen Hormone durch Orchidektomie hatte im Tierversuch keine erkennbare Wirkung auf die thymusunabhängige Antikörperbildung (s. S. 68). Bei der künstlichen Erhöhung des Androgenspiegels wurde die Antikörperbildung dagegen je nach bestimmten Bedingungen gefördert oder gehemmt.

Zunächst zur Erhöhung der Resistenz und Antikörperbildung. Zwei von einander ganz unabhängige Möglichkeiten kamen dafür in Betracht: zum einen der eiweißanabole und antikörperstimulierende Effekt androgener Hormone, zum andern deren direkte bakteriostatische Wirkung, die sicher nicht generell, aber doch im Einzelfall nachweisbar ist.

a. Anabole, antikörperstimulierende Wirkung

Wahrscheinlich ist die anabole Komponente der androgenen Hormone dafür verantwortlich, daß die Resistenz gegen Infektionskrankheiten bei Ratten, Kaninchen und auch bei Kindern erhöht war, wenn die Hormone unmittelbar vor, noch während oder kurz nach der Immunisierung gegeben wurden (33, 38, 112, 162, 245, 248) (s. Tab. VIII). Eine spätere Verabreichung - etwa mit der zweiten Antigeninjektion - ergab keinerlei Wirkung (244).

Verschiedene Hormone zur Stimulation der Antikörperbildung wurden mit Erfolg verwendet: Androsteron, Dehydroepiandrosteron (38, 245, 277) Ätiocholanolon (277), 4-Cl-Testosteron (72, 245), Decadurabolin (72), Testosteronpropionat (38), Androstanolon, Methylandrostendiol, Methandrostanolon, Norandrostenolonphenylpropionat und 4-Cl-19-Testosteron (140, 244).
Als Antigene wurden eingesetzt: Enterobakterium, Providencia Salmonella typhi und paratyphi, Diphterie- und Tetanustoxoid, Masernantigene, Pneumokokken, Brucella abortus, heterologes Serumprotein und Hammelerythrozyten (38, 45, 72, 112, 202, 245).

Androgene Hormone fördern, abhängig von ausreichender Proteinzufuhr, eindeutig die Bildung von Gewebseiweiß (72). Über den Einfluß auf das Gesamtserumeiweiß jedoch werden unterschiedliche Angaben gemacht (Überblick bei DIECKHOFF et al. (72) und KRÜSKEMPER (151) (S. 44). Je nach Tierspezies, Alter, Geschlecht, Art des Hormons und Zeitpunkt der Applikation wurde ein Anstieg, ein Abfall oder keine Veränderung der Gesamteiweißkonzentration im Serum gemessen (72).

Wenn die androgenen Hormone während der Immunisierung zugeführt wurden, dann kam es im Tierversuch und beim Menschen zu einer schnelleren Bereitstellung der Antikörper, dem aber ein um-

so rascherer Abfall unter die Vergleichswerte nachfolgte (72 244). Die absolute Antikörpermenge nahm also nicht zu (Abb. 16). Der zügigere Anstieg - im Einzelfall bis 15 Tage nach der Injektion anhaltend - reichte jedoch aus, die Infektionsrestistenz zu verbessern (244).

Diese Mehrbildung von Antikörpern in kürzerer Zeit soll über eine Stimulierung der DNS-abhängigen Matrizenbildung erfolgen. Enzyme würden so vermehrt synthetisiert und der Eiweißaufbau damit beschleunigt. Aus einer erhöhten Globulinsynthese resultiere schließlich die gesteigerte Antikörperproduktion (142).

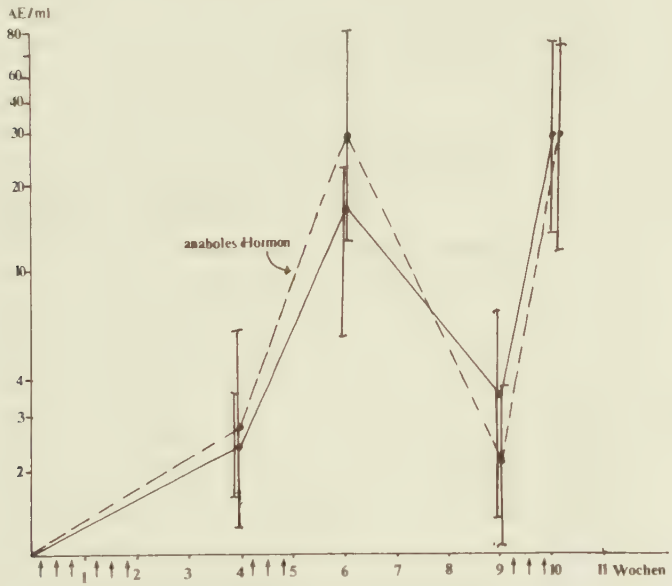

Abb. 16: Verlauf der durchschnittlichen Antitoxintiter während eines Immunisierungsversuches mit Diphterie-Toxoid bei Kaninchen ohne und mit Einfluß eines anabolen Hormones (4-Cl-Testosteron). Schnellerer Anstieg des Antitoxinspiegels, gefolgt von schnellerem Abfall unter dem anabolen Einfluß.
Lit.: DIECKHOFF, J. et al. (72).

b. Bakteriostatische Wirkung androgener Hormone

Ein bakteriostatischer Effekt verschiedener androgener Steroidhormone gegenüber Staphylokokken, von YOTIS u. FITZGERALD (274) beschrieben, kann eine immunogene Resistenzsteigerung des Organismus gegen die Erreger vortäuschen. Die in Abb. 17 aufgeführten androgenen Steroide hemmten in vivo und in vitro das Wachstum der Staphylokokkenserotypen I-XIII ohne die Bakterienzellwand zu durchdringen und in das Innere der Zelle zu gelangen. Für die antimikrobielle Reaktion war die sterische Konfiguration des Androgenmoleküles maßgebend. Dehydroepiandrosteron und Epiandrosteron vereitelten das Wachstum von Staphylokokken in Kaninchenserum am aussichtsreichsten. 5 -Androstan-3,17-dion mäßigte überdies die Pustel- und Karbunkelentstehung bei erwachsenen männlichen Kaninchen (s. Abb. 17).

Hormon (2oµg/Kaninchen)	Mittlerer Klett Wert nach 8-10 Std.		Hemmung
	Hormonenthaltendes Serum	Kontrollserum	
			%
5 α -androstan, 3,17-dion	10	49	80
Androstendion	46	70	34
Dehydroepiandrosteron	1	49	98
Epiandrosteron	2	73	97
Testosteron	46	89	48

Abb. 17: Wirkung verschiedener Androgene auf das Wachstum von S. aureus in Kaninchenserum (nach W. Yotis und T. Fitzgerald 274).

4. WEITERE FAKTOREN DIE EINE VERÄNDERTE RESISTENZ NACH ANDROGENEN HORMONEN BEDINGEN

Wie aus Tabelle VIII zu ersehen, wurden bei vielen Experimenten thymusunabhängige Immunreaktionen durch androgene Hormone nicht gefördert, sondern auf verschiedene Weise beeinträchtigt. Die Faktoren, die dabei möglicherweise wirksam waren, sollen kurz erörtert werden.

a. Hemmung der Antigen-Antikörper-Interaktion

PETZOLD (193) gelang es mit Testosteron im Serum drei Monate alter weiblicher Meerschweinchen eine Blockierung der Antigen-Antikörper-Interaktion auszulösen. Das Östrogen Diäthyldioxystilben fungierte in der gleichen Weise, zusätzlich aber auch beim männlichen Geschlecht. PETZOLD (193) hielt es daher für möglich, daß die Behinderung der Wechselbeziehung von Antigen und Antikörper nicht unmittelbar durch Testosteron, sondern erst vermöge der Umwandlung des androgenen Hormons in östrogene Verbindungen zustande kam.

b. Stammesunterschiede

Säugetiere und Vögel unterscheiden sich erheblich in der Ausstattung ihres Bursasystems und damit in der Art und Weise der Auseinandersetzung mit androgenen Hormonen. So ist die für die Entsendung humoraler immunogener Substanzen ausgestattete Bursa Fabricii nicht nur bei Küken ein außerordentlich androgenempfindliches Organ. Eine Rückbildung der Bursa kann auch noch ausgewachsenen Vögeln widerfahren und eine Einbuße an Antikörper-

bildungsvermögen nach sich ziehen (s. S. 19). Das Beispiel, das von OBERDORFER u. HERRMANN (184) vorgestellt wurde, mag dies illustrieren (Tab. VIII). Weiße Leghorn-Hennen vermochten nicht mehr ausreichend präzipitierende Antikörper gegen Humanserumalbumin hervorzubringen, nachdem sie Testosteron ausgesetzt worden waren.

c. Geschlechtsunterschiede

In einigen Fällen war aufgefallen, daß immer nur ein Geschlechtspartner für die immunsuppressive Tätigkeit von Androgenen anfällig war (110, 193). Mitunter profitierte sogar das eine Geschlecht, während das andere darunger litt (89). Geschlechtsunterschiede müssen infolgedessen in die Betrachtung mit einbezogen werden.

d. Dosis

Von Kortison ist bekannt, daß es in größeren Dosen die Resistenz gegen Infektionen herabsetzt, in Spuren jedoch die Abwehrkraft steigern kann (126 (S. 26)). Gleiches gilt womöglich auch für androgene Steroide. Jedenfalls hielt PLAGGE (197) in Tabellen fest, daß der Thymus von Ratten nach kleinsten Proben zum Wachstum aktiviert, nach größeren Volumina hingegen inhibiert wurde. Entsprechendes berichteten DIETER u. BREITENBACH (74) von Lymphknoten.
VARENIUS (253) glückte eine Belebung der Antikörperproduktion während des Verlaufs einer Tetanusinfektion bei Kaninchen nur mit geringsten Mengen von Testosteronpropionat; der Versuch mit größeren Quantitäten schlug fehl. Im Experiment von FUJII et al. (97) schließlich war wiederum die Reaktion auf SRBC nach der ge-

ringsten Gabe von Testosteron verstärkt, nach höheren Dosen gehemmt.

e. Proteinsynthese und Virusinfektion

Im Falle einer Virusinfektion kann eine Steigerung der Proteinsynthese durch androgen-anabole Hormone auch zu einer Verminderung der Resistenz führen wie das Experiment von KALTER u. Mitarb. zeigte (137) (s. Tab VI). Die Influenza-Viren in diesem Versuch nutzten den verstärkten Eiweißaufbau nach Testosteron für ihre Vermehrung in der Wirtszelle aus.

f. Hemmung der Proteinsynthese und der Interferonbildung

In Fibroblastenkulturen von Kükenembryonen hemmten die androgenen Hormone dl-19-Nor-D-Homotestosteron (NDT) und d-19-Nortestosteron (NT) statistisch signifikant die Interferonbildung (276). Ganz uncharakteristischerweise verminderten die Hormone die allgemeine Proteinsynthese in der Gewebekultur. Es zeichnete sich ab, daß die Hemmung der Interferonbildung der Abnahme der Proteinsynthese parallel lief. In niedrigen Dosen, wenn NDT und NT die allgemeine Proteinsynthese noch nicht veränderten, wurde die Interferonbildung schon um etwa 50 % eingeschränkt. NDT hatte keinen Einfluß auf die Interferonaktivität und damit auf die antivirale Proteinsynthese, die von Interferon induziert wird.
Unter bestimmten Bedingungen können androgene Hormone also auch außerhalb des Thymus antianabolen Charakter annehmen und so im Falle der Immunität gegen Virusinfektionen den Resistenzbemühungen durch Hemmung der Interferonbildung entgegenwirken.

5. DIE ROLLE ANABOLER UND KATABOLER HORMONE IM INFEKTIONSABLAUF

Ein bemerkenswertes Konzept über die Beteiligung von Steroidhormonen am Infektionsgeschehen wurde von ZIMMERMANN u. BRÜHL (277) geformt.
Abb. 18 veranschaulicht das Prinzip. Die Hypothese stützt sich auf die bekannte Erfahrung, daß das katabol wirksame Kortison Entzündungen hemmt, die klinischen Zeichen einer Ansteckungskrankheit unterdrückt und der natürlichen Widerstandsfähigkeit gegen Infektionen schadet. Mesenchymale Abwehrbestrebungen werden durch kortisonähnliche katabole Hormone zurückgedrängt. ZIMMERMANN u. BRÜHL gewahrten nun entsprechend dazu bei ihren Kranken und bei Laborversuchen eine Resistenzsteigerung gegen ansteckbare Krankheiten durch anabole Steroidhormone wie Testosteron. Das mesenchymale System war hierbei aktiviert worden. Sie fanden sich darin auch von anderen Forschungsteams bestätigt. (s. S. 82).

Von zwei antagonistischen Hormongruppen soll die Infektionsabwehr also gelenkt werden. Katabole Hormone verstellen das Resistenzniveau nachteilig, Anabolika wirken zum Vorteil für den Organismus. Es ist dabei nicht ausschlaggebend, ob die Hormone endogen oder exogen erhöht werden (277). Über die Achse Hypothalamus-Hypophyse kann z. B. ACTH eine mehr katabole Situation schaffen, da es die Freisetzung und Synthese von Nebennierenrindenhormonen veranlaßt. Die gonadotropen Hormone können demgegenüber durch ihre Aktivität an den Geschlechtsorganen ein vorwiegend anaboles Milieu erzeugen, und STH regt von sich aus die Eiweißsynthese an. Über das mesenchymale System wird dadurch die Infektionsabwehr gesteuert. Da es sich aus phagozytierenden Zellen und gelösten Proteinen mit bakterizider Wirkung sowie Immunglobulinen von Plasmazellen

zusammensetzt, stellt es spezifische und unspezifische Abwehrkräfte bereit. Diese beiden Endglieder der Reaktionskette können im Wechselspiel anaboler und kataboler Hormone die Resistenzlage des Körpers bestimmen.

Die Beziehung zwischen dem mesenchymalen System und den katabolen Hormonen ist, ergänzend bemerkt, anscheinend wechselseitig, da eine überschießende Reaktion des Mesenchyms bei Allergie häufig eine eingeschränkte Nebennierenrindenfunktion zur Folge hat (277). Es besteht also eine Kopplung zwischen endokrinem und mesenchymalem System, wobei ersteres die Abwehrlage regelt, letzteres auf das Regulationsorgan zurückwirkt.

ZIMMERMANN u. BRÜHL (277) vertragen in ihrer Veröffentlichung die Auffassung, daß an Hand der Ausscheidung von Hormonabbauprodukten im Urin ein Urteil über die Resistenzlage des Organismus abgegeben werden kann. Als Abbauprodukte der anabolen Steroide werden im Harn 11-desoxy-17-Ketosteroide, zur Unterscheidung von den 11-hydroxy-17-Ketosteroiden der Kortikosteroide (277) gefunden. Bei schweren Infektionskrankheiten war in den Fällen von Resistenzminderung und geschwächter Abwehrkraft - an einem grossen Untersuchungsgut belegt - die Ausscheidung von 11-desoxy-17-Ketosteroiden vermindert. ZIMMERMANN u. BRÜHL (277) vermuten, daß sich bei ungünstigem Verlauf einer Infektionskrankheit das Verhältnis von ACTH zu STH und den Gonadotropinen zugunsten von ACTH verschiebt. Damit würden vermehrt katabole Hormone gebildet, die das mesenchymale System hemmen.

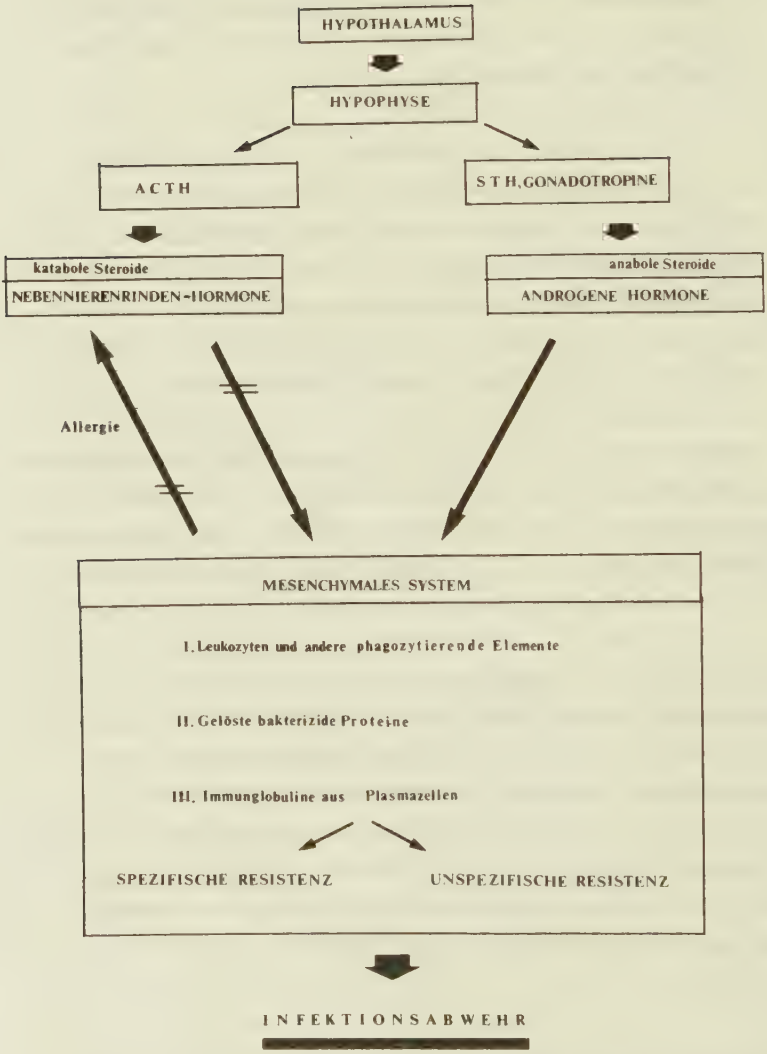

Abb. 18: Hypothetische Rolle anaboler und kathaboler Hormone im Infektionsverlauf. Erläuterung siehe Text S. 88 f. Schema verändert nach ZIMMERMANN u. BRÜHL (277).

V. ANDROGENE HORMONE UND RETIKULOENDOTHELIALES SYSTEM (RES)

A. EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN

Testosteronpropionat, Testosteron und Methyltestosteron wurden in geringen bis starken Dosen verwendet, um nach einem Einfluß auf das retikuloendotheliale System zu fahnden. Keines dieser Hormone veränderte, alleine verabreicht, die Aktivität des RES (178, 180, 182). Lediglich SNELL u. NICOL (228) äußerten sich in einer früheren Schrift über eine vorrübergehend verminderte Phagozytoseaktivität retikuloendothelialer Zellen von Milz, Leber und Lymphknoten durch Androsten-3ß-17-diol und Testosteron bei Meerschweinchen.

NICOL et al. (180) verfolgten die Wirkungen einer Vielzahl weiterer Hormone des endokrinen Systems. Die natürlich vorkommenden Östrogene Östron, Östradiol und 17ß-Östradiol erwiesen sich dabei als die weitaus stärksten Stimulatoren des RES. Auch andere Autoren konnten dies durch ausführliche Experimente nachvollziehen (29, 114, 178 181, 182, 267). Mehrere synthetische Östrogene steigerten ebenfalls die Aktivität des RES (178).

Obwohl androgene Hormone selbst unmittelbar nichts bezweckten, verhinderten sie den Stimulationseffekt einiger Östrogene (Östron, Östriol, Äthinylöstradiol, Östradiolmonobenzoat). Gegenüber anderen fehlte dagegen erstaunlicherweise dieser Einfluß (Diäthylstilbestrol, Dienöstrol, Hexöstrol), und 17ß-Östradiol wurde schließlich sogar als einziges Östrogen in der Aktivitätssteigerung des RES unterstützt (179).

B. MECHANISMUS DER INTERAKTION VON ANDROGENEN UND ÖSTROGENEN

NICOL u. Mitarb. (178) haben versucht die Ursachen der Androgen-Östrogen-Interaktion herauszufinden. Dabei hat sich folgendes ergeben : Die Wechselwirkung zwischen androgenen und östrogenen Hormonen war unabhängig von der Art der androgenen Hormone. Testosteronpropionat, Testosteron und Methyltestosteron ließen keine Unterschiede im Wirkungsmechanismus erkennen. Dagegen wurde durch strukturelle Verschiedenheiten der verwendeten natürlichen und synthetischen Östrogene festgelegt, ob androgene Hormone eine Stimulation des RES durch Östrogene verstärkten, verminderten oder nicht beeinflußten. NICOL et al. (178) stellten zur Diskussion, ob nicht durch östrogene Hormone die Zellpermeabilität nach der Bindung an die Zellmembran der Zellen des RES erhöht würde. Daraus resultiere eine erleichterte Phagozytose. Die androgenen Hormone hätten diesem Modell gemäß mit östrogenen Hormonen mehr oder minder stark um die Membranbindung konkurriert. Den Stilbenen wären die androgenen Hormone, genauso wie dem 17ß-Östradiol, in der Konkurrenz um die Membranbindung aber unterlegen. Diese Hormone seien nämlich wegen ihrer besonderen Ausstattung mit zwei OH-Gruppen (End-zu-End am Steroidmolekül) für die Bindung besonders begünstigt und könnten von androgenen Hormonen nicht verdrängt werden.
NICOL et al. (178) konnten freilich nicht entscheiden, auf welche Weise androgene Hormone die von 17ß-Östradiol stimulierte Phagozytoseaktivität des RES noch zusätzlich steigerten.

VI. ANDROGENE HORMONE UND ENTZÜNDUNG

A. AKUTE FREMDKÖRPERREAKTION IM TIERVERSUCH

Die Aussagen über die Einflußnahme androgener Hormone auf die Phasen und den Ablauf akuter Fremdkörperabwehrreaktionen widersprechen sich. Es wird von entzündungsfördernder (21, 121, 179), -hemmender (208) und -indifferenter Wirkung (150, 208, 270, 91) berichtet.

Sowohl bei lokaler als auch bei systemischer Verabreichung von Testosteron und Methyltestosteron vergrößerte sich bei adulten männlichen Ratten das Exsudatvolumen und die Anzahl der Makrophagen der zellulären Phase einer Entzündungsreaktion gegen subkutan implantierte Baumwollwatte. Die Phygozytoseaktivität der Makrophagen blieb aber gleich (179).
BAKER u. BURTON (21) beobachteten nach systemischer Anwendung von Testosteron eine Zunahme von Makrophagen und von Riesenzellen.

Eine Exazerbation der klinischen Symptome und eine Intensivierung des histologischen Bildes einer allergischen Konjunktivitis nach postnataler Testosteronapplikation bei Albinokaninchen beschrieb HORIUCHI (121).

In anderen Laboratorien konnte dagegen eine Wirkung androgener Hormone auf Entzündungsreaktionen nicht gefunden werden. Nach Methyltestosteron, Testosteron (91) und Norethandrolon (208), Testosteronpropionat, 4-Cl-Testosteronacetat und Methenolonacetat (150), sowie Metylandrostendiol (270) wurden Exsudat, Entzündungszellen und Granulome bei Versuchs- wie Kontrolltieren (Ratten) gleichermaßen ohne signifikante Unterschiede gebildet. Verschiedene Androgene potenzierten demgegenüber die antiphlogistische Wirkung von Glukokortikoiden (208).

In zwei Experimenten erwiesen sich Androgene schließlich sogar als entzündungshemmend.
RENZI (208) konnte im eigenen Labor mit Methylandrostenolon die Granulationsbildung (Cotton-pellet-Verfahren) reduzieren. Er zitiert weiterhin einen Autor, der, im Gegensatz zu den eigenen Versuchen, mit Norethandrolon bei weiblichen Sprague-Dawley-Ratten die Exsudatbildung eines durch Crotonöl erzeugten entzündlichen Granuloms eindämmen konnte.

B. ARTHRITIS, THYREOIDITIS, NEPHRITIS

Androstadienolon wirkte bei experimenteller Arthritis antiphlogistisch (254). Testosteron verhinderte die Entwicklung einer autoallergischen Thyreoiditis in männlichen Meerschweinchen (139). Außerdem sank die Inzidenz und erleichterte sich der Verlauf einer Adjuvant-Arthritis. SARRE (218) u. DUTZ et al. (81) schließlich erzielten bei Kaninchen bzw. Ratten gute Ergebnisse in der Behandlung experimenteller allergischer und toxischer Nephritiden mit Testosteron und Methylandrostendiol.

C. KAPILLARPERMEABILITÄT, HISTAMIN, KININ, MASTZELLEN

Die exsudative Phase einer akuten Entzündung ist Ausdruck einer vermehrten Kapillarpermeabilität, die von Mediatoren wie Histamin oder Kinin wachgerufen wird.

Testosteronpropionat änderte die Kapillarpermeabilität in männlichen kastrierten Kaninchen nicht (210).
Die Histamin-Methyl-Transferase-Aktivität in Nierengewebe von Ratten ließ sich durch Testosteron dagegen stimulieren (230). Dieses Enzym trägt zur Inaktivierung des Histamins bei. Eine Untersuchung zur Wirkung androgener Hormone auf Histamin im Entzündungsverlauf ist jedoch nicht veröffentlicht worden.
Die Bildung von Kinin wurde durch Dianabol in der Milz von Ratten vermindert (157).
IVERSEN (128) fiel schließlich ein Schwund an Mastzellen (die als Histaminliberatoren eine wichtige Rolle für den Ablauf der exsudativen Entzündungsphase spielen) nach androgenen Hormonen in der menschlichen Cervix Uteri auf. Eine Zunahme dieser Zellen zählte er dagegen in der Cervix von Meerschweinchen.

D. PROLIFERATIVE VORGÄNGE IM VERLAUF DER ENTZÜNDUNG

Androgene Hormone besitzen anabole Eigenschaften, aufgrund derer proliferative Vorgänge bei Entzündungsraktionen stimuliert werden könnten. So beobachtete SARRE (218), daß sich unter der Therapie mit Testosteron und Methyltestosteron bei Kranken mit chronischer Nephritis Schäden der Nierentubuli zurückbildeten und die exsudative Komponente der Entzündungserscheinungen

abnahm. Proliferative Vorgänge an den Nierenglomeruli traten dagegen in den Vordergrund.
Auch die Spannkraft von Wunden, die Kollagenbildung und die Produktion saurer Mukopolysaccharide nahmen bei weiblichen und männlichen erwachsenen Ratten nach Testosteronpropionat zu (134, 188). Und RUBENS-DUVAL u. Mitarb. (215) sahen nach systemischer Verabreichung von Testosteron eine verstärkte Granulationsgewebsbildung. DESAULLES u. Kollegen (71) konnten dies allerdings nur bei lokaler Instillation von Testosteron sicherstellen. Testosteron förderte weiterhin die fibroblastische Proliferation einer Tuberkulose der Lymphknoten von Meerschweinchen, besonders in der reparativen Phase der Krankheit (144).

Dem widersprechend fand TOLENTINO (244) jedoch die Reifung von Fibroblasten und die Organisation von retikulären Fasern durch androgene Hormone verzögert. Desgleichen wurde die Fibroblastenreaktion der Ränder mit Terpentinöl provozierter Abszesse durch eine Kombination von Testosteron und Östrogen eher aufgehalten (201). TAUBENHAUS u. a. (241) veröffentlichten ferner eine Arbeit, die den Nachweis für eine proliferationshemmende Wirkung von Testosteronpropionat erbrachte. Dieses androgene Hormon inhibierte bei Ratten die Granulations- und Kollagenbildung.

Bei KRÜSKEMPER et al (150) blieb nach Testosteronpropionat, 4-Cl-Testosteron und Methenolonacetat und bei WINTER et al. (270) nach Methandrostendiol die Granulationsbildung andererseits unbeeinflußt. ROBERTSON u. a. (212) schließlich konnten gleichfalls keine Änderung der Kollagenbildung in Carrageen-Granulomen bei Meerschweinchen, in diesem Falle nach Testosteron, entdecken.

Die Kenntnisse auf diesem Gebiet sind also noch weitgehend lücken-

haft. Sie bedürfen der Vertiefung und Erweiterung durch eine repräsentativere Anzahl an Experimenten. Wenngleich die tierexperimentellen Ergebnisse nur zum Teil eine Anregung der Proliferation im Entzündungsgebiet bescheinigten, so kann im allgemeinen ein derartiger Effekt androgener Hormone dennoch nicht von der Hand gewiesen werden. Zumindest die klinische Anwendung bringt häufig positive Erfahrungen damit. Dazu seien im letzten und abschließenden Abschnitt noch einige Beispiele aufgeführt.

E. KLINISCHE ANWENDUNG

SARRE (218) erzielte mit Testosteron und Methyltestosteron gute Ergebnisse in der Behandlung chronischer Nephritiden (s. oben). TOLENTINO (244) berichtete von einer antiphlogistischen Wirkung von Anabolika bei ulcerösen Hautveränderungen und Dekubitusgangrän. Bei Pockenimpfung sollen die örtlichen klinischen Symptome wie nach Kortison, aber ohne das Risiko einer Virusausbreitung abgeschwächt werden.

TOLENTINO (244) verwendete anabole männliche Geschlechtshormone außerdem zur Behandlung der Virushepatitis. Als besonderen Vorzug gegenüber den Glukokortikoiden sah er es an, daß die verwendeten Androgene den Entzündungsverlauf hemmten, ohne akut das Immunsystem zu supprimieren. Die androgenen Steroide beschleunigten sogar antiviral die Antikörperbildung. Er applizierte dabei 4-Cl-Testosteron in der Dosis von 0,5 mg/kg/ Tag oder Stanozolol in Suspension zu retardierter Resorption in der Dosis von 2 mg/kg einmal pro 15 Tage. Die Studie, die unter Verwendung von Placebo und doppeltem Blindversuch durchgeführt wurde, brachte neben einer Besserung des Allgemeinbefindens der Patienten vor allem auch eine verbesserte Leberfunktion. Die Tran-

saminasenaktivität und die Gammaglobuline im Blut erniedrigten sich signifikant schneller als bei den Vergleichspersonen.

ZUSAMMENFASSUNG

An Hand einer soweit wie möglich vollständigen Sammlung der Literatur wurde versucht, die vorwiegend in Tierversuchen erzielten Wirkungen androgener Hormone in lymphatischen Organen und dem Immunsystem übersichtlich darzustellen. Die isolierten Einzelergebnisse sollten zu einem durchschaubaren Ganzen zusammengefügt werden, genaue Analysen und Vergleiche zu allgemeingültigen und richtungsweisenden Aussagen führen. Eigene Gedanken und Interpretationen wurden dabei gegebenenfalls den Kapiteln angefügt.

Die Ergebnisse lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:
Gonadale Hormone verursachen bei Vögeln, Säugetieren und dem Menschen eine Atrophie und Wachstumshemmung der zentralen lymphatischen Organe (Bursa Fabricius und Thymus), wenn sie in genügend hoher Dosis und über eine ausreichend lange Zeit verabreicht werden. Die Gewichts- und Größenabnahme ist die Folge einer Entleerung an Lymphozyten (im Thymus selektiv an kurzlebigen, kleinen Thymozyten). Degenerative Veränderungen epitheloider Zellen im Parenchym von Thymus und Bursa gehen mit biochemischen Veränderungen einher und stehen eng in Zusammenhang mit dem Lymphozytenschwund.
Verschiedene Stoffwechselleistungen der Thymus-Bursa- und Lymphknotenzellen von Laboratoriumstieren werden in Abhängigkeit von bestimmten Strukturmerkmalen der androgenen Steroide mehr oder minder stark reduziert, der Eiweißabbau in Thymuszellen beschleunigt.
Nur zu einem geringen Prozentsatz werden Androgene im Thymus von Ratten metabolisiert.
Es ist sehr wahrscheinlich, daß die androgenbedingte Schädigung epithelialer Zellen des Thymus eine Produktions- oder Sekre-

tionsänderung von Thymushormonen nach sich zieht, wodurch periphere lymphatische Organe in Wachstum, Aufbau und Funktion beeinflußt werden und die Reaktionsbereitschaft von Immunzellen nachläßt.

Anders als in den klassischen Erfogsorganen wird Testosteron an keinen spezifischen Rezeptor im Zytosol von Rattenthymuszellen gebunden. Die Bindung von Testosteron im Kern erfolgt bei Kälber- und Rattenthymuszellen an Histone mit hohem Gehalt an Arginin.

Weitaus geringfügiger als auf die zentralen Immunorgane ist der Einfluß androgener Hormone auf das periphere lymphatische System. Allenfalls vorhandene histologische Veränderungen und eine Tendenz zur Gewichts- und Größenabnahme müssen als Sekundärfolgen der Atrophie zentraler Organe bewertet werden. Nur am reifenden lymphatischen System scheint die Möglichkeit einer direkten Wirkung androgener Hormone zu bestehen. In der Milz von Ratten wird ein geringer Stoffwechsel von Testosteron gefunden.

Verschiedene synthetische und natürliche Androgene erhöhen in vivo und in vitro bei verschiedenen Säugetieren und dem Menschen die neutrophilen Granulozyten im peripheren Blut und stimulieren die Granulopoese im Knochenmark.
Die Reaktionsweise eosinophiler Granulozyten kann bislang nicht eindeutig definiert werden.
Androgene Hormone reduzieren dagegen eindeutig - in höheren Dosen und über ausreichend lange Zeit verabreicht - selektiv die kleinen, kurzlebigen Lymphozyten des Knochenmarks (und des Thymus).
Einzelne Stoffwechselschritte von Testosteron und Androstendion

in menschlichen Knochenmarkslymphozyten- und granulozyten sind aufgeklärt.

Die Prüfung der zahlreichen Berichte über den Einfluß androgener Hormone auf die immunologische Abwehrfähigkeit brachte ein klareres Verständnis für die Bedingungen und Voraussetzungen derartiger Wirkungen.
Der weibliche Organismus ist bei Tier und Mensch offensichtlich dem männlichen in vielen immunologischen Abwehrformen überlegen. Dies ist unter anderem eine Folge des höheren Androgenspiegels des männlichen Geschlechts.
Nach Orchidektomie werden im Tierversuch vom Thymus bestimmte Immunreaktionen verstärkt. Darunter fallen Abwehrreaktionen die von T-Lymphozyten beherrscht werden und solche Reaktionen, die eine thymusabhängige humorale Antikörperbildung bedingen.

Nach der Applikation von androgenen Steroiden werden andererseits zelluläre und humorale thymusbedingte Abwehrraktionen supprimiert, aber nur wenn bei genügend hoher Dosis gleichzeitig der Thymus atrophiert.
Thymusunabhängige Immunreaktionen können dagegen je nach bestimmten Bedingungen gefördert oder gehemmt werden. Durch einen eiweißanabolen Effekt der Androgene werden Antikörper schneller gebildet und so die Resistenzlage des Organismus gestärkt. Ein bakteriostatischer Einfluß androgener Hormone scheint im Einzelfall zustätzlich möglich zu sein.
Verschiedene Ursachen und Bedingungen, die zur Abschwächung thymusunabhängiger humoraler Immunreaktionen führen, konnten durch das Auswerten einer Vielzahl an Publikationen erschlossen werden.

Die letzten Kapitel der vorliegenden Arbeit befassen sich schließlich mit dem retikuloendothelialen System und den Reaktionsformen akuter und chronischer Entzündungen.
Es wird festgestellt, daß androgene Hormone in das retikoloendotheliale System selbst nicht eingreifen. Sie beeinflussen jedoch die Stimulationswirkung von Östrogenen auf das RES.

Die Durchsicht der Mitteilungen über Eingriffe androgener Hormone in den Ablauf akuter Fremdkörperentzündungsreaktionen brachte widersprechende Ergebnisse zu Tage, die verläßliche Aussagen nicht zulassen. Chronische Entzündungskrankheiten lassen sich dagegen nach den einheitlichen Berichten der Autoren günstig beeinflussen.
Die Abhandlung endet mit einigen Anwendungsmöglichkeiten androgener Hormone bei chronisch entzündlichen und infektiösen Krankheiten der klinischen Praxis.

Tabelle I : Natürliche und synthetische androgene Hormone, die eine Thymusatrophie verursachten. Ergänzt nach KRÜSKEMPER (151).

Natürliche Androgene	Synthetische Androgene
Androsteron	17 α -Methyltestosteron
Testosteron	17 α -Methyl-androst-5en-3ß, 17ß-diol
Testosteronpropionat	4-Cl-17ß-Hydroxy-androst-4en-3on-17ß-acetat
5-Androstendiol	17 α -Methyl-4, 17ß-dihydroxy-androst-4en-3on
Dehydroisoandrosteron	1-Methyl-17ß-hydroxy-5 α -androst-1en-3on-17ß-acetat
17ß-Hydroxy-androst-4en-3on	17 α -Äthyl-17ß-hydroxy-19-nor-androst-4en-3on
	19-Nortestosteron-17ß-phenyl-propionat

Tabelle II : Immunreaktionen bei Tier und Mensch bei denen ein Geschlechtsunterschied festgestellt wurde.

	Immunreaktion	Geschlechtsunterschied	Lit.	Spezies
zelluläre Immunität	Tumorimmunität	Hemmung des Tumorwachstums und Abwehr von aktiven und inaktiven Tumorzellen stärker bei ♀	24 57 111 136 229 256	Mäuse
		Immunologisches Tumorenhancement geringer bei ♀	106	
	Transplantatabstoßung	Abstoßungsreaktion bei Hauttransplantaten starker und schwacher Histokompatibilität stärker bei ♀	98 107 145 257 108	Mäuse
	Graft-versus-host-Reaktion	stärkere GVH-Reaktion bei ♀	145	Mäuse
	Virusinfektion	bessere Resistenz von ♀ gegenüber Enzephalitis-Virus-Infektion	127	Mäuse
	Lues	späteres Auftreten von Primärläsionen bei ♀	254	Kaninchen
Humorale Immunität	humorale Reaktion auf verschiedene Antigene stärkere Reaktion bei ♀	Rinder-Serum-Albumin	235	
		Erythrozytenantigene	243	Mäuse
		Polioantigen	78	"
		Geißelantigen von S. adelaide	4	Mensch
		Brucella abortus	214	"
		Versch. bakterielle Antigene	268	Katzen
		Human-Serum-Albumin	266	Mäuse
		BP8-Aszites-Zellen	110	Kälber
			25	Mäuse

Tabelle II : Fortsetzung

	Immunreaktion	Geschlechtsunterschied	Lit.	Spezies
Unspezifische Abwehr	retikuloendotheliales System	Phagozytose der Zellen des RES stärker in ♀	181	Mäuse
	Wasting-Syndrom	"Wasting" mit immunologischer Insuffizienz seltener bei ♀	23, 53	Mäuse
	Lymphozytenzahl	höhere Zahl an zirkulierenden Lymphozyten bei ♀	12	Mäuse
	Immunglobuline	höhere Spiegel von IgM bei ♀	41, 209 214	Mensch
		höhere Spiegel von IgA	4	Mensch
Autoimmun-Krankheiten	Adjuvant-Arthritis, Rheumatoide Arthritis, syst. Lupus Erythematodes, Hashimoto Thyreoiditis, Myasthenia gravis, erworbene autoimmunhämolytische Anämie	häufigeres Vorkommen bei ♀	189 54, 105 54 54 54 54 28	Ratten Mensch " " " Mensch Mäuse
Allgemeine Resistenz	Kindersterblichkeit Infektionskrankheiten	bessere Resistenz von ♀	22 58, 261	Mensch

Tabelle III : Einfluß von Orchidektomie auf Immunreaktionen.

Spezies	Alter	Immunreaktion und Antigene	Primär-Sekundär-reaktion	Autoren		Lit.
Balb C	4-6/8-12 Wo	Hauttransplantatabwehr	↑	Castro	1973/74	51-53
B 10. 129(12M)	8-12 Wo	"	↑	Graff et al.	1969	107
Balb C	4-6/8-12 Wo	Graft-versus-host-Reaktion	↑	Castro	1973/74	51-53
Balb C	erwachsen	Wachstumshemmung von	↑	Castro	1973	53
NIH Schweiz. M.	erwachsen	soliden Tumoren	↑	Bates	1968	26
Albino Schw. M	8 Wo		↑	Zackheim	1970	275
CEF_1	erwachsen	Tu-Zellen BP8(vital),	↑↓	Batchelor	1968	25
C57 BL/6	8-12 Wo	" allog. Lymphosarkom (vital)	↓	Peter et al.	1970	192
Balb C	erwachsen	" Aszites Sarkom(vital)	↑	Castro	1973	53
Mäuse	?	Reaktion vom verzögerten Typ (nach Oxazolon)	↑	Fachet, in Castro et al. (S. 256)	1973	53
CAF_1 u. $B_6D_2F_1$	5-6 Wo	Schaferytrozyten (SRBC)	↑(19 S) ↑(7S)	Eidinger	1972	84
Balb C	4-6/8-12 Wo	"	↑	Castro	1974/73	51-53
CBA/J	8 Wo	"	↑(19 S) ↑(19 S)	Streng et al.	1972	236
Albino NMRI	3-4 Wo	SRBC (nach neonataler	ø	Pierpaoli	1968	196
Balb C		Thymektomie)				
CEF,	erwachsen	H_2-Antigene von BP8(letal)	↑Agglutinine ↑	Batchelor	1965/68	24, 25
Balb CxC57 BL						
Balb CxC57 BL	2-3 Wo	Antigene von BP8 (letal)	øAgglutinine ↑	Batchelor	1965	24

Tabelle III : Fortsetzung

Spezies	Alter	Immunreaktion	Primär-Sekundär-reaktion	Autoren	Lit.
Kaninchen	erwachsen	Inkubationszeit bis zum Auftreten von Primär-läsionen auf Treponema pallidum	↑	Magnuson 1951	158
		Resistenz	↑		
Meerschweinchen	erwachsen	Überlebenszeit nach Infektion mit Tuberkel-bakterien	↑	Bourgeouise 1938	33
Balb C	4-6/8-12 Wo	Frühreaktion auf Oxazolon	↑	Castro 1974	51
CAF_1 u. $B_6D_2F_1$	5-6 Wo	Reaktion auf das thymusabhängige Antigen PVP (Polyvinylpyrrolidon)	↑	Eidinger 1972	84

Tabelle IV : Einfluß von Orchidektomie auf humorale Immunreaktionen in Tierversuchen.

Spezies	Alter	Immunreaktion	Primär- reaktion	Sekundär- reaktion	Autoren	Lit.
CBA/J - Mäuse	Wo	Hämolysintiter auf SRBC	ø	ø	Streng 1972	236
Balb C - Mäuse	4-6/8-12 Wo	Reaktion auf Rinderserum-albumin, Pneumokokken-polysaccharid.	ø	ø	Castro 1973/74	51, 53
		Bildung H_2-cytotoxischer Antikörper	ø	ø		
Balb C - Mäuse	4-6/8-12 Wo	Spätreaktion gegen Oxazolon	ø		Castro 1973/74	51, 53
BSVS - Mäuse	postnatal	Reaktion gegen Streptokokkus agalacticae	ø		Wheater 1961	266
Kaninchen	erwachsen	Bildung von Hämolysinen, Agglutininen, komplement-bindenden Substanzen.	ø		Glusmann 1924	104
Kaninchen	erwachsen	Resistenz gegen bakterielle und virale Infektionen	ø		Sprunt et al. 1940	233
Kaninchen	erwachsen	Hämolysin-, Agglutinin-Präzipitinbildung auf Hammelerythrozyten, Cholera-vibrionen, Pferdeserum.	ø		Weyrauch 1925	264
Hunde	jung	Agglutinin-, Opsoninbildung (Typhustoxin).	↓		Torelli 1914	248

Tabelle V : Wirkung androgener Hormone auf die mittlere Überlebenszeit (MST) von Hautallotransplantaten (HT)

⚣ = ovariektomiert; ? = keine Angaben des Autors; Te = Testosteron; AS = Androsteron; Tp = Testosteronpropionat; DU = Durabolin

↓ = Abnahme d. MST; ⌀ = keine Veränderung der MST. * = radioaktiv bestrahlt und anschließend knochenmarksubstituiert.

Tierstamm	Alter	Hormon	einzelne Dosis mg/g KG	Summendosis mg/g KG	Dauer der Hormongb.	Immun-reaktion	MST primär/sek.		Lit.
♀ Mäuse									
C 57 BL/6	9 Wo	Te	0,02	0,18	9 Wo	HT	↓		257
? C 57 BL/6I	erw.	As	0,12	0,5	4 Tg.	HT	↓	⌀	226
⚣ 12 M	8-12 Wo	Testes-transpl.			4 Wo	HT	↓		107
♀ C57 BL/6I	erw.	Te	0,002	(0,002)	2 Wo	HT	⌀		83
♀ C_3H / He	4 Wo	Te	0,07-0,66	(0,07-0,66)	4 Wo	HT	⌀		97
♀ C_3H / He *	erw.	Te	"	"	"	HT	⌀		"
♂♀ C_3H / He J	12 Wo	Te	0,007	0,07	1,5 Wo	HT	⌀	⌀	278
♂ Balb C	4-6 Wo	Tp	0,002	0,02	6 Wo	HT	⌀		51
♂ Wistar-Ratten	jung	Du	0,005	(0,005)	24 h	HT	↓		190
♂ Wistar-Ratten	jung	Tp	0,005	(0,005)	24 h	HT	⌀		"
♀♂ Kaninchen	jung	Du	0,005-0,010	0,035-0,070	1 Wo	HT	⌀		187
? Kaninchen		Te	0,0025			HT	⌀		149

Tabelle VI : Wirkung androgener Hormone auf die Abwehr von Tumorzellen und die Resistenz gegenüber Lues-, Tuberkulose- und Virus-Infektionen.

↓ = Abnahme der Abwehrkraft; ♂̸ = kastrierte Männchen;

TP = Testosteronpropionat; TPP = Testosteronphenylpropionat; TE = Testosteron.

Spezies	Alter	Hormon	Immunreaktion	Primär Sekundär reaktion	Autor	Lit.
Mäuse Balb Cxc57BL ♂ und ♀	erwachsen	TP 0,5-1,25mg 2x/Wo	Abwehr von CH_3-Aszites Sarkom-Zellen (letal) i.p. 2 Wo nach letzter Hormongabe	♂̸ ♂̸	Batchelor 1965	24
C57 Bl6 ♂	8-12 Wo	TP 1mg/Wo	Abwehr von allogenen Lymphosarkom-Aszitezellen (4 Tage nach, u. am Tag der Hormongabe)	♂̸	Peter et al. 1970	192
CBA ♀	prä-und postpubertär	TPP	Abwehr von HeLa-Tumorzellen	↑ (Lymphozytose)	Franks u. a. 1975	89
CBA ♂		1 mg/Tag 6-10 Mal	Abwehr von HeLa-Tumorzellen (am Tag der Hormongabe)	↓ (Lymphopenie)	"	"
Kaninchen ♂ und ♀	erwachsen	TP	Inkubationszeit und Resistenz gegen Lues	↓	Magnuson 1951	158
Meerschweinchen ?	jung	TP	Tuberkulose, Lebenszeit und Resistenz	↓	Aycock 1945	19
Meerschweinchen ♂ u. ♀	jung	TP	Tuberkulose, Resistenz	♂̸	Carnes 1940	47
Meerschweinchen ?	?	Hodenextrakt	Tuberkulose, Resistenz	♂̸	Thomas 1935	246
♀ Mäuse	erwachsen	Te	Enzephalitis-Virus-Infektion (Resistenz)	♂̸	Hurst u. a. 1960	127
Schweizer M. ♀	8 Wo	Te	Influenza Virus-Prolifertation	↑ (anaboler Androgeneffekt	Kalter u. a. 1950	137

Tabelle VII: Wirkung androgener Hormone auf die Abwehrreaktion gegen Schaferythrozyten (SRBC)

? = keine Angaben des Autors; PFC = plaquebildende Zellen; RFC = rosettenbildende Zellen; * = radioaktiv bestrahlt und anschließend substituiert mit Knochenmark

Te = Testosteron; Tp = Testosteronpropionat

Tierstamm	Alter	Hormon	einzelne Dosis mg/g KG	Summendosis mg/g KG	Abwehr von	Abwehrreaktion		Lit.
Mäuse								
* C_3H/He	4 Wo	Te	0,02-0,6		SRBC	PFC	↑↑↑	97
C_3H/He	4 Wo	Te	0,3		SRBC	PFC	↑↑↑	"
* C_3H/He	8 Wo	Te	0,3	2,1	SRBC	PFC Hämolysine RFC	↑↑↑ ↓ ↓	148
Ratten	neugeboren	Tp	0,001	0,007	SRBC	Hämolysine	∅	115
Ratten	erwachsen	Te	1,0-4,0	10,0-40,0	SRBC	Hämolysine Hämagglutinine PFC	∅ ∅ ∅	91
Ratten	erwachsen	4-Cl-Te u. andere	0,075		SRBC	Hämagglutinine	↑	245

Tabelle VIII: Wirkung androgen-anaboler Hormone auf humorale Immunreaktionen.

↓ = Schwächung der Abwehrkraft; Abnahme der Immunkomponenten; Hemmung der Immunreaktion.
♂♀ = Geschlecht, bei dem Androgenwirkung sich bemerkbar machte. ⚲ = gonadektomiert;
✱ = nicht signifikant; ↑↓ = kurzzeitiger Anstieg, von schnellerem Abfall gefolgt.

	Tierstamm Versuchspers.	Alter	Hormon	Zeit zw. Hormongb. u. Immunreakt.	getestete Immunreaktion	Kriterium	Prim. /Sek. reaktion	Lit.
Resistenzminderung Antikörperhemmung	Ratten	?	Te	?	autoallerg. Thyreoiditis	Entstehung	↓	139
	"	?	"	?	Adjuvant-Arthritis	Inzidenz, Stärke	↓	"
	Ratten	neugeb. u. erw.	DHIAS	12 Wo	Abszesse, Allgemeininf.	Resistenz	↓	272
	Meerschw.	3 Mo	Te	14 Tg.	Antig. -Antik. -Interakt.		↓	193
	Kälber	jung	Te	25 Tg.	Hum. -Serum-Albumin	Präzipitine	↓✱	110
	Kaninchen	?	Tp	1-2 Tg.	Tetanustoxin	Überlebenszeit	♂ ♂	253
	"	?	Tp	1-2 Tg.	Tetanustoxin	Überlebenszeit	↑✱	"
	Leg-Horn	2-3Jr.	Tp	-4;0;+4 Tg.	Hum. -Serum-Albumin	Präzipitine	↓	184
Resistenzsteigerung Antikörperstimulierung	Kaninchen	erw.	Tp DEAS	-3;+21 Tg.	Pyelonephritis/Providencia 6/B	Hämagglutinine Überlebenszeit	↑	38
	Ratten	jung	Tp, 4-Cl-Te-acetat	0	S. typhi (letal)	Agglutinine Komplement γ-Globuline	↑ ↑ ↑	45
	Ratten	jung	DEAS, MA	0	Fremderythrozyten	Hämolysine	↑	245
	Kinder		4-Cl-Te, MA	0	Diphterietoxin	Antitoxinbildg.	↑	"
	Kaninchen	erw.	Te, Du, 4-Cl-Te	0	Tetanus/Diphterietoxin, S. typhi, paratyphi	Antitoxinbildg. Agglutinine	↑↓ ↑↓ ↑↓ ↑↓	72
	Mäuse	erw.	Tp		Pneumokokken (Typ I)	Resistenz	↑	112
	Ratten	jung	Tp	- 6 Std.	Brucella abortus	Resistenz	↑	202
	"	reif+unr.	Tp	-10;0 Tg.	" "	"	↑	"
	Hunde	18 Tg.	Hoden-extrakt	0	Typhustoxin	Antikörperbildg	↑	248

Te = Testosteron; Tp = Te-propionat; DEAS = Dehydroepiandrosteron; DHIAS = Dehydroisoandrosteron;
MA = Methandrostenolon; Du = Durabolin.

LITERATURVERZEICHNIS

1) ABRAHAM. A. D. , SEKERIS, C. E. : Inhibitory Action of Steroid Hormones on RNA Synthesis of Isolated Thymus Nuclei. Biochim. Biophys.Acta, 247 , 562 : 19. Nov. 71.

2) ABRAHAM, A. D. , SEKERIS , C. E. : Corticosteroid Binding Macromolecules in the Nucleus and Cytosol of Rat Thymus Cells. Biochim. Biophys.Acta, 297: 142-54 24. Jan. 73.

3) ACKERMANN, G. A. , KNOUFF, R. A.: Testosterone Suppression of Mesenchymal Alkaline Phosphatase Activity and Lymphoepithelial Nodule Formation in the Bursa of Fabricius in the Embryonic Chick. Anat. Rec. 146 : 23 , 1963.

4) AINBENDER . E. , BERGER WEISLUGER, R. , HEVIZY , M. und HODES, H. L. : Difference in the Immunglobulin Class of Polioantibody in the Serum of Men and Women. J. o. Immunology, Vol. 101. Nr. 1, S. 92-98. 1968.

5) ALVAREZ, E. O. , RAMIREZ, V. D. : Distribution Curves of 3H-Testosterone and 3H-Estradiol in Neonatal Female Rats. Neuroendocrinology, 6 : 49-60, 1970.

6) AMBRUS, C. M. , AMBRUS, J. L. : Myeloid Regeneration after Whole Body Irradiation, Autologous Bone Marrow Transplantation and Treat ment with an Anabolic Steroid. J. Medicine. Vol. 6 (1), 27-32, 1975.

7) AMBRUS, J. L. MIRAND, E. A.: Effect of Autologous Bone Marrow Transplantation and an Anabolic Steroid on Erythropeotic Production and Hemopoietic Recovery after whole Body Irradiation, and Treatment with Alkylating Agents. J. Med. (1973) 4, 65-81.

8) ANDERSON, W. A. D.: Pathology, 6. Aufl., Bd. 2, St. Louis: C. V. Moosby Comp. 1971, S. 1387 ff.

9) ANDREASEN, E.: Studies on Thyroid Gland, Thymus in Experimental Hyperthyroidism. Acta. path. microbiol Scand. 14 : 121, 1937.

10) APPASWAMI RAO, MEYER, R. K. u. ASPINALL, R. L.: Inhibition of the Development of the Bursa of Fabricius in Embryos of the Common Fowl by 19-nortestosteron. Endocrin. 64 : 890, 1959.

11) APPELGREN, L. E.: Autoradiographic Studies of Labelled 5-Dihydrotestosterone in Mice. Steroids Lipids Res, 3 : 286-98, 1972.

12) ARNASON, B. G., JANKOVIC, B. P. u. WAKSMAN, B. H.: A Survey of the Thymus and its Relation to Lymphocytes and Immune Reactions. Blood 20 : 617, 1962.

13) ARNOLDSON, H., PIPKORN, U.: Verabreichung von Testosteronpropionat bei Asthma bronchiale. Acta Medica Scandinavica, Vol, CXL II., fasc. V., 325-32, 1952.

14) ASPINALL, R. L., MEYER, R. K. u. RAO, M. A.: Effect of Varius Steroids on the Development of the Bursa Fabricii in Chick Embryos, Endocrinology 68 : 944, 1961.

15) ASPINALL, R. L. u. MEYER, R. K. : The Thymus in Immunbiology, R. A. Good u. Gabrielsen Ed., Hoeber Medical Division, Harper u. Row, Publishers. N. Y., Evanston, London. Kap. 21, S. 376 1964.

16) ASTALDI, G. u. LISIEWICZ, J. : Lymphocytes (Structure, Production, Functions), Biomedical Idelson English Editions, Nr. 1, Naptes-Italy; S. 130, 246, 1971.

17) AUERBACH, R.: Morphogenetic Interactions in the Development of the Mouse Thymus Gland; Developmental Biology 2 : 271-284, 1960.

18) AUGUSTYN, J. M., BRUNKHORST, W. K. : Studies on the Nature of the Corticosterone-Receptor Complex in Rat Thymocytes. Biochim. Biophys Acta 264 : 566-72, 16. Mai 72.

19) AYCOCK, W. L., FOLEY, G. E. : Enhancement of Tuberculosis Infection in Guinea Pigs by Steroid Hormones. J. Clin. Endocrin. 8 : 337, 1945.

20) BAEZ-VILLASENOR, J., RATH, C E. u. FINCH C. A. : Blood Picture in Addisons Disease. Blood 3 : 769, 1948.

21) BAKER, C. u. BURTON, C. : The Connective Tissue Reaction around Implanted Pellets of Steroid Hormones; Anat. Rec. 119: 529, 1954.

22) BAKWIN, H. : The Sex Factor in Infant Mortality. Hum. Biol. 1:90, 1929.

23) BALNER H., DERSJANT, H. : Sex Difference for Immune Depression and Runting in Neonatally Thymectomized Mice. Nature, London 209:815, 1966.

24) BATCHELOR, J. R. , CHAPMAN, B. A. : The Influence of Sex upon the Antibody Response to an Incompatible Tumor. Immunology 9: 553, 1965.

25) BATCHELOR, J. R. : Hormonal Control of Antibody Formation. Aus: Regulation of the Immune Response, Edited by Bernhard Cinader, Charles C. Thomas (Publisher) Springfield Illinois USA S. 276-295 1968.

26) BATES, R. R. : Sex Hormones and Skin Tumorigenesis I. Effect of the Estrous Cycle and Castration on Tumorigenesis by 7, 12, Dimethylbenz-(a)-anthracene. J. Nat. Canc. Inst. 41:559, 1968.

27) BEGG, R. W. : Steroid Hormones and Tumor-Host Relations. Cancer Res. 11:406-8, 1951.

28) BIELSCHOWSKY, M. , HELYER, B. J. u. HOWIE, J. B. : Spontaneous Haemolytic Anaemia in Mice of the NZB/B/ Strain. Proc. Univ. Otago med. Sch. 37: 9, 1959.

29) BILBEY, D. L. , NICOL, T. : Effect of Various Natural Steroids on the Phayocytic Activity of the Reticuloendothelial System. Nature 182 ; 674. 1958.

30) BIOZZI, G. , HALPERN, B. N. , BILBEY, D. , STIFFEL, C. , BENACERRAF, B. u. MOUTON, D. : Oestrogénes et fonction phagocytaire du système rèticuloenendothelial (S. R. E.). Compt. Rend. Soc. Biol. 151: 1326, 1957.

31) BLECHER, M. u. WHITE, A.: In Vitro Effects of Adrenal Cortical Steroids on Transamination by Cell Suspensions of Rat Thymus and Lymphosarcoma. Endocrinology 63: 65, 1958.

32) BOLL, J.: Hormoneinwirkung auf die Proliferationskinetik humaner Knochenmarkkulturen. Klin. Wschr. 46. Jg., Heft 11, S. 608-615, 1968.

33) BOURGOIS, P., BOQUET, M.: Influence comparée de la castration et des infections de folliculine, d'hormone mâle, ou d'hormone gonadotrope du lobe antérieur de l'hypophyse sur la tuberculose expérimentale du cobaye. Compt. Rend. Soc. Biol. 128: 983, 1938.

34) BRASWELL, E H., Mc DUFFIE, F. C.: The Immunglobulins of Bursa-
GLICK, B.. less Birds. Poultry Sci. 44: 1354, 1965.

35) BRODSKY, J., RIGBERG, S.: Clinical Cancer Chemo Therapy. Ed. Greenspan, E. M., S. 414, 1975.

36) BRODSKY, J., DENNIS, L. H., KAHN S. B.: Testosterone Enanthate (NSC-17591) as Bone Marrow Stimulant during Canser Chemotherapy. Preliminary Report. Cancer Chemother. Rep. 34:59 1964.

37) BRODSKY, I., REIMANN, H., DENNIS, L. H.: Treatment of Cyclic Neutropenia with Testosterone. Amer. J. Med. 38:802, 1965.

38) BRUEHL, P., SCHMIDT, H. J.: Die Wirkung von Nalidixinsäure auf den Ablauf der experimentellen Pyelonephritis unter dem Einfluss resistenzbeeinflussender Pharmaka. Zentralbl. Bakteriol. (Orig.), 212: 517-26, 1970.

39) BRYANT, B. J., ADLER, H. E., CORDY, D. R., SHIFRINE, M., u. DAMASSA, A. J.: The Avian Bursa-Independent Humoral Immune System: Serologic and Morphologic Studies. Eur. J. Immunol. 3 : 9-15, 1973.

40) BURNET, F. M., HOMES, M. C.: Immunological Function of Thymus and Bursa of Fabricius. Nature, London, Vol. 194, S. 146, 1962.

41) BUTTERWORTH, M. B., Mc CLELLAN, B. u. ALLANSMITH, M.: Influence of Sex on Immunoglobulin Levels. Nature, 214 : 1224, 1967.

42) BYRON, J. W.: Effect of Steroids on the Cycling of Haemopoietic Stem Cells. Nature, 228 : 1204, 1970.

43) BYRON, J. W.: Comarison of the Action of 3 H-Thymidine and Hydroxyurea on Testosterone-treated Hemopoietic Stem Cells. Blood, 40 : 198-203, 1972.

44) BYRON, J. W.: Effect of Steroids and Dibutyryl Cyclic AMP on the Sensitivity of Haemopoietic Stem Cells to 3 H-Thymidine in Vitro. Nature 234 : 39, 1971.

45) CAO-PINNA, M., HEBOYAN, M. u. MESSEN, E.: The Behaviour of some Immune Powers in Rabbits Vaccinated with Salmonella Typhi, and Treated with Testosteronpropionate, 4-Chlorotestosteronacetate and Cortisone. Arch. Ital. Sci. Med. Trop. 43, 617, 1962.

46) CAREY, J., WARNER, N. L.: Gammaglobuline Synthesis in Hormonally Bursectomized Chickens. Nature 203 : 198-9, 1964.

47) CARNES, V. H., BISKIND, G. R.: Effect of Testosteronpropionate on Development of Tuberculosis in Immature Male Guinea Pigs. Bull. Johns Hop-

kins Hosp. 66 : 297, 1940.

48) CASTRO, J. E.: The Hormonal Mechanism of Immunopotentiation in Mice after Orchidectomy, J. Endocrinol. 62:311-8, 1974.

49) CASTRO, J. E.: Orchidectomy and the Immune Response. I. Effect of Orchidectomy on Lymphoid Tissues of Mice. Proc. R. Soc. Lond. (Biol.) 185 : 425, 1974.

50) CASTRO, J. E.: Immunological Effects of Orchidectomy. Br. J. Urol. 47:89-95, 1975.

51) CASTRO, J. E.: Orchidectomy and the Immune Response. II. Response of Orchidectomized Mice to Antigens. Proc. R. Soc. Lond (Biol.). 185 : 437-51, 1974.

52) CASTRO, J. E., HAMILTON, D. N. H.: Adrenalectomy and Orchidectomy as Immunopotentiating Procedurs. Transplantation 13, (6): 614, 1972.

53) CASTRO, J. E., MEDAWAR, P. B., HAMILTON, D. N. H.: Orchidectomy as a Method of Immunopotentation in Mice. CIBA Foundation Symp. 18; Elsevier Exzerpta Medica-Holland, Amsterdam, London, N. Y..

54) CECIL, R. L., LOEB, R. F.: A Textbook of Medicine. Saunders Philadelphia. Ed. by Paul B. Beeson, Walsh Mc Dermott, S. 447 ff., 1959.

55) CHIODI, H.: The Relationship between the Thymus and the Sexual Organs. Endocrinology 26 : 107, 1940.

56) CHERRY, C. P., EISENSTEIN, R., GLÜCKSMANN, A.: Epithelial Cords and Tubules of the Rat Thymus: Effects of Age, Sex, Castration, of Sex, Thyroid and other Hormones on

their Incidence and Secretory Activity. Br. J. exp. Path. 48:90, 1967.

57) CHOUROULINKOV, J., OLD, L. J. u. BOYSE, E. A.: Facteurs qui jouent un rôle dans la production des isoanticorps chez la souris. J. Reticuloendoth. Soc. 1:315, 1964.

58) CIOCCO, A.: Sex Defferences in Morbidity and Mortality. Quart. Rev. Biol. 15: 59, 1940.

59) CLAFFLIN, A. J., SMITHIES, V., MEYER, R. K.: Antibody Responses in Bursa-Deficient Chickens. J. Immunol. 97 (5):693

60) CLARK, S. L.: Incorporation of Sulfate by the Mouse Thymus: its Relation to Secretion by Medullary Epithelial Cells and to Thymic Lymphopoiesis. J. Exp. Med. 128:927-957, 1968.

61) COOPER, M. B., PETERSON, R. D. A., GOOD, R. A.: Delineation of the Thymic and Bursal Lymphoid Systems in the Chicken. Nature 205:143, 1965.

62) COOPER, M. D., CAIN, W. A., VAN ALTEN, P. J. u. GOOD, R. A.: Development and Function of the Immunoglobulin Producing System. (I) Int. Arch. Allergy 35:242-52, 1969.

63) CORNEO, G., CORTELLARO, M. u. MAIOLO, A. T.: Aplastic Anemia: Some Clinical and Laboratory Aspects and an Evaluation of the Androgen-Glucocorticoid Treatment. Acta Haematol (Basel) 46: 50-9, 1971.

64) CRAFTS, R. C.: Effects of Hypophysektomy Castration and Testosterone Propionate on

Haemopoiesis in Adult Male Rat. Endocrinology 39:401, (1946).

65) CSABA, G.: The Effekt of Testosterone and Thyroidectomy on the Rat Thymus. Acta biol. Acad. Sci. Hung. 23(4): 409-411, 1972.

66) CUENCA, L.: Aktueller Stand der Therapie mit anabolischen Steroiden. MMW Jahrgang 113, Heft 25, 18:6, 1971.

67) DANIELS, J. C. RITZMANN, S. E., LEVIN W. C.: Lymphocytes: Morphological, Developmental, and Functional Characteristics in Health, Disease, and Experimental Study- an Analytical Review. Texas Rep. Biol. Med. 26:5, (1968).

68) DANOWSKI, T. S.: Clinical Endocrinology, Vol. 1, 26: Androgens S. 312-329, Baltimore The Williams u. Wilkins Company 1962.

69) DAVIS, B. D., DULBECCO, R., EISEN, H. N., GISBERG, H. S. u. WOOD, jr. W. B.: Microbiology, Harper Int. Ed. Hoeber Med. Div. Harper u. Row, Publishers N. Y., Evanston a. London, S. 882 ff., 1967.

70) DENEF, C., VANDEPUTTE, M. u. DE MOOR P.: Paradoxical Effects of the Androgen Antagonist Cyproterone Acetate on Steroid Metabolism in the Rat. Endocrinology 83: 945-55, Nov. 68.

71) DESAULLES, P., SCHULER, W. u. MEIER, R.: Essais d'inhibition des effects de la Cortisone sur le granulome experimentel. Helv. Physiol. Pharmacol. Acta 12:64, 1954.

72) DIECKHOFF, J., SCHNEEWEISS B.: Der Einfluß von katabolen u. anabolen Steroiden auf die Antikörperbildung. Deutsch. Gesundheit, 20:189, 1965.

73) DIETER, M. P., BREITENBACH, R. P.: A Comparison of the Lympholytic Effects of Corticosterone and Testosterone Propionate in Immature Cockerels. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 130: 357-64, Feb. 70.

74) DIETER, M. P., BREITENBACH, R P.: Vitamin C in Lymphoid Organs of Rats and Cockerels Treated with Corticosterone or Testosterone. Proc. Soc. Exp. biol. med., 137: 341-6, Mai 71.

75) DONATI, R. M. u. GALLAGER, N. I.: Reversion by Testosterone (NSC-9700) of Radiation Induced Haematologic Depression in Rats. Cancer Chemother. Rep. 50:649, 1966.

76) DORFMANN, R. J., SHIPLEY, R. A.: Androgens. J. Wiley u. Sons, Inc. N. Y., S. 255, 1956.

77) DOUGHERTY T. F.: Effects of Hormones on Lymphatic Tissue. Physiol. Rev. 32:379, 1952.

78) DRESSER, D. W.: Specific Inhibition of Antibody Production I. Pretein Overloading Paralysis. Immunology 5:161, 1962.

79) DREWS, J.: The Effect of Prednisolone Injected in Vivo on RNA Synthesis in Rat Thymus Cells. Eur. J. Biochem., 7: 200-8, Jan. 69.

80) DUNN, T. B.: Normal and Pathologic Anatomy of Reticular Tissue in Laboratory Mice,

with Classification and Discussion of Neoplasma. J. Nat. Cancer Inst. 14:1281 1433, 1954.

81) DUTZ, H., VOIGT, K., WENDLER, J.: Über die Beeinflußbarkeit der experimentellen Rattenephritis durch Testosteron, Östradiol, Kastration und somatotropes Hormone. Zschr. Inn. Med. 11:1115, 1956.

82) EDER, P., GEDIGK,: Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie. Springer-Berlin, Heidelberg. N. Y., 29. Aufl. S. 175-187.

83) EICHWALD, E. J., SILMSER, C. R, WEISSMANN, J.: Sex-linked Rejection of Normal and Neoplastic Tissue. J. Nat. Canser Inst. 20:563, 1958.

84) EIDINGER, D. u. GARRET, T. J.: Studies on the Regulatory Effects of the Sex Hormones on Antibody Formation and Stem Cell Differentiation. J. exp. Med. 136:1098 1972.

85) ERNSTRÖM, U.: Hormonal Influences on Thymic Release of Lymphocytes into the Blood. CIBA Foudation Symposium, 36:52, 1970.

86) EVANS, H. M. u. SIMPSON, M. E.: Redection of the Thymus by Gonadotropic Hormone Anat. Rec. 60:423, 1934.

87) FEYEN, H., NISSEN, H., RASCHE, H. u. HIEMEYER, V.: Untersuchung zur antiphlogistischen Wirkung von Fibrinolyseinhibitoren. Z. Rheumaforschung 29:276 1970.

88) FISHER, E. R.: Thymic-Gonadal Relationships. In: The Thymus in Immunbiology. S. 712, 1964. R. A. Good (Ed.), Höber Med. Dir. Harper + Row (Pub.), N.Y..

89) FRANKS, C. R., PERKINS, R. T. u. BISHOP, D.: The Effect of Sex Hormones on the Growth of HeLa Tumor Nodules in Male and Female Mice. Br. J. Cancer 31 (1): 100-110, 1975.

90) FREEHAM, W., SMALL, R.: Effect of Testosteron propionate on Various Responses of Immature Rats. Endocrinology 29:758, 1941.

91) FREY-WETTSTEIN, M. u. CRADDOCK, C. G.: Testosterone-Induced Depletion of Thymus and Marrow Lymphocytes as Related to Lymphopoiesis and Hematopoiesis. Blood, 35: 257-71, 1970.

92) FREY-WETTSTEIN, M. u. CRADDOCK, C. G.: Ein Beitrag zur funktionellen Differenzierung von Lymphozyten. Schweiz. Med. Wochenschr. 100: 506-11, 14, 1970.

93) FREY-WETTSTEIN, M., u. CRADDOCK, C. G.: Wirkung von Testosteron auf lymphatisches und haematopoietisches System der Ratte. Schweiz. med. Wochenschr. 100: 1984-6, 14. Nov. 70.

94) FRIED W. u. GURNEY, C. W.: The Erythropoesis Stimulating Effects of Androgens. Ann. N. Y. Acad. Sci. 149:356, 1968.

95) FRIEDMANN, N. B., BAUZE, E. J., ROTHMANN, S. u. DRUTZ, E.: The Effect of Local Hormonal Organ Transplants and Steroid Hormone Implants upon the Thymus Gland. Ann. N. Y. Acad. Sci. 113:916, 1964.

96) FRUHMANN, G. J.: Peritoneal Macrophages in Male and Female Mice. J. Ret. Endoth. Soc. 14:371, 1974.

97) FUJII, H., NAWA, Y., TSUCHIYA, H., MATSUNO, K., FUKUMOTO, T., FUKUDA, S. u. KOTANI, M.: Effect of Single Administration of Testosterone on the Immune Response and Lymphoid Tissues in Mice. Cell Immunol. 20 (2):315-326, 1975.

98) GALTON, M.: Factors Involved in the Rejection of Skin, Transplanted across a Weak Histocompatibility Barrier: Gene Dosage, Sex of Recipient, and Nature of Expression of Histocompatibility Genes. Transplantation, 5 : 154, 1967.

99) GARDNER, W.U., PFEIFFER, G.A. u. TRENTIN, J.J.: Hormonal Factors Involved in Experimental Carcinogenesis. In: Physiopathology of Cancer, Hamburger (Ed.), London, Cassell, S. 152, 1958.

100) GARDNER, W.U.: Hormonal Aspects of Experimental Tumorigenesis. Adv. Cancer Res. 1 : 173, 1953.

101) GLICK, B.: The Thymus in Immunbiology. Kapitel 19 : S. 343. R.A. Good (Ed.), Hoeber Med. Div. Harper u. Row (Pub.), N.Y..

102) GLICK, B.: Immunity Studies in Testosterone Propionate Injected Chicks. Int. Arch. Allergy Immunol. 38 : 93-103, 1970.

103) GLICK, B.: Precipitin Production Following Treatment of Neonatal Chicks with Testosteron Propionate. Fed. Proc. 27 : 494, 1968.

104) GLUSMANN, M.: Einfluß der Entfernung von Drüsen mit innerer Sekretion auf die Antikörperbildung. Z. Hyg. u. Infektionskrankheiten 102:428, 1924.

105) GLYNN, L.E. u. HOLBOROW, E.J.: Autoimmunity and Disease. Oxford. Blackwell, 1965.

106) GORER, P.A. u. KALISS, N.: The Effect of Isoantibodies in vivo on Three Different Transpantable Neoplasma in Mice. Cancer Res. 19: 824, 1959.

107) GRAFF, R.J., LAPPE, M.A. u. SNELL G.D.: The Influence of the Gonads and Adrenal Glands on the Immune Response to Skin Grafts. Transplantation Vol. 7: 105, 1969.

108) GRAFF, R.J., HILDEMANN, W.H. u. SNELL, G.D.: Histocompatibility Genes of Mice. VI. Allografts in Mice Congenic at Various Non-H-2 Histocompatibility Loci. Transplantation 4:425, 1966.

109) GREGOIRE, C.: Sur le Mécanisme de Látrophie Thymique Décluchée par les Hormones Sexuelles. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 70:45, 1945.

110) GROPP, J., HERLYN, D., BOEHNKCKE, E., SCHULZ V., SANDERSLEBEN, J., HÄNICHEN, T. u. GEISEL, O.: Physiological Data Including Evaluation of Immuno-response in Relation to Anabolic Effects on Veal Calves. In: Anabolic Agents in Animal Production.Georg Thieme Verl. Stuttgart, Suppl. Vol. 5 S. 131, 1975.

111) GROSS, L.: Influence of Sex on Resistance to Intraperitoneal Inoculation of Sarcoma in Mice. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 49:67, 1942.

112) VON HAAM, E., ROSENFELD, I.: Effect of Various Sex Hormones on Experimental Infections in Mice. J. Infect. Dis. 70:243, 1942.

113) HALTMEYER G. C. u. EIK-NES, K. B.: Transport of 5Alpha-Dihydrotestosterone by Testicular Lymph in the Dog. J. Reprod Fertil, 36: 41-7, Jan. 74.

114) HALPERN, B. N., STIFFEL, C., BIOZZI, G. u. MOUTON, D.: Influence des hormones sexuelles sur la stimulation de la fonction phagocytaire du systéme reticulo-endothelial provoquée par l'inoculation du bacille Calmette-Guérin (BCG) chez la souris. C. R. Soc. Biol. (Paris) 154:1994, 1960.

115) HEALY, J W. u. LEEMANN, S.: Hemolysin Response of Rats Treated Neonatally with Steroids. Endocrin. 80:762, 1967.

116) HENDERSON, J.: On the Relationship of the Thymus to the Sexual Organs. I. The Influence of Castration on the Thymus. J. Physiol. 31:222, 1904.

117) HOFFMANN-FEZER, G., LOESCH, U: Vergleichende histologische und immunologische Untersuchungen an immunologisch defekten Hühnern. I. Hormonell bursektomierte Hühner. Zentralbl. Veterinärmed. (A), 20: 586-95, Sept. 73.

118) HOFFMANN-FEZER, G., LADE, R.: Morphologie der postembryonalen Bursa Fabricii nach hormoneller Bursektomie. Zbl. Vet. Med. A, 20:23, 1973.

119) HOLZMANN, H., KORTING, G. W.: Klinisch-experimentelle Eosinophilentests mit vier anabolen Steroiden. Arch. Klin. exp. Derm. 212: 217-225, 1961.

120) HOLZMANN, H., KORTING G. W.: Über den Einfluß von Testosteron auf die Eosinophilenzahl und die durch Dexamethason ausgelöste Eosinopenie beim Manne. Arch. klin. exp. Der. 210:523, 1960.

121) HORIUCHI, I.: Studies on Allergic Conjunctivitis. 13. Effects of Neonatally Injected Androgen on Experimental Allergic Conjunctivitis. Acta Soc. Ophthalmol. Japan, 75: 1524-30, Juli 71.

122) HORN, Y.: The Effect of Androgenic Hormones on Bone Marrow of Rats Receiving Chemotherapy. Oncology 25:512, 1971.

123) HORN, Y., HALDEN, A. u. GORDON, G. S.: Leucopoetic Effect of Calusterone (7ß, 17 α -Dimethyl-testosterone) in Women with Advanced Breast Cancer. Scand. J. Haemat. 10:177, 1973.

124) HORN, Y., HALDEN, A. u. GORDON, G. S.: The Platelet Stimulating Effects of 17ß, 17 α -dimethyl-testosterone. Blood 40:684, 1972.

125) HORN, Y., ROBINSON, E. u. HOCHMAN, A.: Leucopoetic Stimulation by Testosterone in Cancer Patients treated by Chemotherapy and Irradiation. Radiol. clin. Biol. 37:29, 1968.

126) HUMPHREY, J. H. , WHITE, R. G. : Kurzes Lehrbuch der Immunologie. Georg Thieme Verl. Stuttgart, Herausg. : E. Macher, 2. Aufl. , 1972.

127) HURST E W. , MELVIN, P. S. u. THORP, J. M. : The Influence of Sex on Equine Encephalomyelitis in the Mouse and on its Treatment with Mepacrine. J. Comp. Path. 70: 346, 1960.

128) IVERSEN, O. H. : The Influence of Estrogenic and Androgenic Hormones on Mast Cells and Connective Tissue in Uterus of Guinea Pig. Acta. Path. Micr. Scand. 56:245, 1962.

129) IVANYI, J. : Immunodeficiency in the Chicken. II. Production of Monomeric IGM Following Testosterone Treatment or Infection with Gumboro Disease. Immunology, 28 : 1015-21, Juni 75.

130) JASMIN, G. , BORIS, P. u. MONGEAU, A. : Effect of Cortisone and Norethandrolone on Inflammation and Tumor Groth. Experientia XVI (5):212, 1960.

131) JEDEIKIN, L. A. , WHITE, A. : In vitro and in vivo Effects of Steroids on Glucose Oxidation and Respiration by Normal and Malignant Lymphoid Tissue. Endocrinol. 63: 226, 1958.

132) JEPSON, J. H. , Mc GARRY, E. E. : Hemopoiesis in Pituitary Dwarfs Treated with Human Growth Hormone and Testosterone. Blood, 39: 239-48, Febr. 72.

133) JOHNSTON, J. D. A., BURN, J. I.: Effect of Nandrolone (Durabolin) on the White Cell Counts of Rats Treated with Chlorambucil. Value of Cytotoxic Agents and Anabolic Steroids in the Treatment of Advanced Malignent Disease. Sheffield Symposium, S. 45-55, Parcener Press, London 1966.

134) JØRGENSEN, O., SCHMIDT, A.: Influence of Sex Hormones on Granulation Tissue Formation and on Healing of Linear Wounds. Acta Chir. Scand. 124:1, 1962.

135) JUNGMANN, R. A., KOT, E. u. SCHWEPPE, J. S.: In vitro 17ß-Hydroxysteroid Dehydrogenase Activity in Human Thymus. Steroids 10: 397, 1967.

136) KALISS, N.: Falicitation Immulogique d'homogreffes de tumeur chez la souris. Consequence de l'exposition du greffon a un antiserum spezifique. Coll. Internat. CNRS, "La Biologie des Homogreffes", Paris, 225, 1958.

137) KALTER, S. S., STUART, D. C. jr. u. TEPPERMANN, J.: Alterations in Rate of Influenza Virus Proliferation Produced by Groth Hormone and Testosterone. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 74:605, 1950.

138) KAPLAN, H. S., NAGAREDA, C. S. u. BROWN, M. B.: Endocrine Factors and Radiation-Induced Lymphoid Tumors of Mice. In: Recent Progress in Hormone Research. 10:293, 1954 New York: Academic Press, Inc.

139) KAPPAS, A. JONE, H.E. u. ROITT, J.M. : Effect of Steroid Hormones on Immunological Phenomena. Nature 198:902, 1963.

140) KARJALAINEN, J. u. WASASTJERNA, C. : The Etiocholanolone Test for Prediction of the Leucopenic. Effect of Cytotoxic Drugs. Scand. J. Haemat. 11:337, 1973.

141) KATTWINKEL, J. u. MUNCK, H. : Activities in vitro of Glucocorticoids and Related Steroids on Glucose Uptake by Rat Thymus Cell Suspensions. Endocrinol. 79:387, 1966.

142) KIM, K.S. : Testosterone Propionate and Histamin Metabolism in Rats. Am. J. Physiol. 201:740, 1961.

143) KIRKPATRICK, C.M. u. ANDREWS, F.N. : The Influence of the Sex Hormones on the Bursa of Fabricius and the Pelvis in the Ring-necked Pheasant. Endocrinology 34:340, 1944.

144) KOKKONEN, M. : On the Influence of Certain Hormones on the Tissue Components of the Tuberculotic Lymph Node. Acta Tuberc. Scand. Suppl. 155:1, 1963.

145) KONGSHAVN, P.A.L. u. BLISS, J.Q. : Sex Defferences in Survival of H-2 Incompatible Skin Grafts in Mice Treated with Antithymocyte Serum. Nature 226:451, 1970.

146) KORENCHEVSKY, V.M., DENNISON, M., SCHALIT, R. : The Response of Castrated Male Rats to the Injection of Testicular Hormone. Biochem. J. 26: 1306, 1932.

147) KOTANI, M., NAWA, Y., FUJII, H., FUKUMOTO, T. u. TSUCHIYA, A. : Histological Observations of Inhibitory Effect of Testosterone on Lymphoid

Regeneration in the Thymus-Independent Areas of B Mice. Arch. Histol. Jpn., 38:117-20, Aug. 75.

148) KOTANI, M., NAWA, Y. u. FUJII, H.: Inhibition by Testosterone of Immune Reactivity and of Lymphoid Regeneration in Irradiated and Marrow Reconstituted Mice. Experientia, 30 : 1343-5, 15. Nov. 74.

149) KROHN, P. L.: The Effect of Steroid Hormone on the Survival of Skin Grafts in Rabbits. J. Endocrinol. 11:78, 1954.

150) KRÜSKEMPER, H. L., PETZOLD, J. u. ULBRICHT, R.: Der Einfluß von Testosteron und anabolen Steroiden auf Störungen der reaktiven Bindegewebsbildung durch Schilddrüsenhormone und Glukokorticoide. Z. Rheumaforschung 25(9):305, 1966.

151) KRÜSKEMPER, H. L.: Anabole Steroide. Georg Thieme Verl. Stuttgart. 2. Aufl. 1965.

152) KULKARNI, P. G., DREESEN, L. J. u. GLICK, B.: In Vitro Activity of Bursal Lymphocytes from two Lines of Chickens. Exp. Cell Res, 66: 124-8, May 71.

153) KULKARNI, P. G., DREESEN, L. J. u. GLICK, B.: The Metabolic Activity of Bursal and Thymic Cells. Immunol. Commun. 1: 375-84, 1972.

154) LABHARDT, A.: Klinik der Inneren Sekretion, 2. Aufl. Springer Verlag 1971.

155) LERNER, K. G., GLICK, B. u. Mc DUFFIE, F. C.: Role of the Bursa of Fabricius in Ig G and IgM Production in the Chicken : Evidence for the Role of a Non Bursal Site in the Development of Humoral Immunity.

J. Immunology 107:493, 1971.

156) MACHADO, S. C., MAULAZ, P. B., POSTIGA BATISTA DOS SANTOS, B.: Effects of Various Steroids on the Thymus of the Rat. Rev. Bras. Biol. 31: 419-23, Dec. 71.

157) MAŃCKOWIAK, J. u. SIERAKOWSKI, S.: The Effect of Dianabol on the Postirradiation Disturbances of Kininogenesis in Rats. Strahlentherapie 150: 154-7, Aug. 75.

158) MAGNUSON, H. J., ROSENAU, B. J. u. GREENBERG, B. G.: Effects of Sex, Castration and Testosterone upon Susceptibility of Rabbits to Experimental Syphilis. Am. J. Syph. 35: 146-63, 1951.

159) MARINE, D., MANLEY, O. T., BAUMANN, E. J.: The Influence of Thyroidectomie, Suprarenalectomy, and Splenectomy on the Thymus Gland of Rabbits. J. Exper. Med. 40:429, 1924.

160) Mc ARTHUR, W. P., GILMOUR, D. G. u THORBECKE, G. J.: Immunocompetent Cells in the Chikken. II. Synergism Between Thymus Cells and either Bursa or Bone Marrow Cells in the Humoral Immune Response to Sheep Erythrocytes. Cell Immunol. 8: 103 11, Juli 73.

161) Mc DEVITT, H. O., SELA, M.: Demonstration of Determinant-specific Differences in Response to Synthetic Polypeptide Antigens in two Strains of Inbred Mice. J. Exp. Med. 122:517, 1965.

162) MEISSNER, J., WULFF, U. u. HANSEN, H.G.: Tierexperimentelle Indikatorstudie zum Einfluß katabol und anabol wirksamer Steroide. Arzneim. Forsch. 19: 606-13, April 69.

163) MERKENSCHLAGER, K., RIEDEL, G., KIRCHNER, B. u. LÖSCH, U.: Die Immunglobuline busektomierter Küken in der Immunelektrophorese (IE). Naturwissenschaften, 53. Jahrg. (16):408, 1966.

164) METCALF, D.: Human Leukemia: Recent Tissue Clulture Studies on the Nature of Myeloid Leukemia. Br. J. Cancer 27:13, 1973.

165) METCALF, D.: Effect of Pregnancy and Testosterone on Thymus Grafts. Transplantation 2:541, 1964.

166) METCALF, D. u. ISHIDATE, H. jr.: PAS-positive Reticulumcells in the Thymus Cortex of High and Low Leukaemic Strains of Mice. Austr. J. exp. Biol. 40:57, 1962.

167) METCALF, D., DEFENDI, Ed. V., METCALF, D.: The Thymus. Philadelphia (Wistar Institute Press), Defendi V., Metcalf D. (Ed.) S. 53, 1966.

168) MONDER, C., BEN-EZZER, J. u. WHITE, A.: Influence of Steroids in Vitro on Transaminase Activity and Integrity of Thymocytes. Endocrin. 70 (2):123, 1963.

169) MONEY, W.L., FAGER, J. u. RAWSON, R.W.: Comparative Effects of Various Steroids on Lymphoid Tissue of the Rat. Cancer Res. 12: 206, 1952.

170) MOORE, M. A. S. OWEN, J. J. T. : Experimental Studies on the Development of the Bursa of Fabricius. Developmental Biology 14:40, 1966.

171) MUELLER A P. , WOLFE, H. R. u. COTE, W. P. : The Thymus in Immunbiology. Kap. 20: S. 359, 1964 R. A. Good (Ed.), Hoeber Med. Dir. Harper + Row (Pub.), N. Y. .

172) MUELLER, A. P. , WOLFE, H. R. u. MEYER, R. K. : Precipitin Production in Chickens. Antibody Production in Bursectomized Chickens and in Chickens Injected with 19-Nortestosterone on the Fifth Day of Incubation. J. Immunol. 85:172, 1960.

173) MUNCK, A. , BRINCK-JOHNSEN, T. : Specific and Nonspecific Physicochemical Interactions of Glucocorticoids and Related Steroids with Rat Thymus Cells in Vitro. J. Biol. Chem. 243:5556-65, 1968.

174) NAETS, J. P. , WILTEK, M. : The Mechanism of Action of Androgens on Erythropoiesis. Ann. N. Y. Acad. Sci. 149:367, 1968.

175) NAETS, J. P. , WILTEK, M. : Mechanism of Action of Androgen on Erythropoiesis. Am. J. Physiol. 210:315, 1966.

176) NAJEAN, Y. , DRESCH C. u. LAPREVOTTE I. : Langzeitstudie über die Behandlung von Knochenmarkinsuffizienzen mit Androgenen. MMW 25:955, 1971.

177) NATHAN, D. G. GARDNER F. H. : Effect of Large Doses of Andogen on Rodent Erythropoiesis and Body Composition. Blood 26:411, 1965.

178) NICOL, T., VERNON-ROBERTS, B. u. QUANTOCK, D. C.: The Effects of Oestrogen:Androgen Interaction on the Reticuloendothelial System and Reproductive Tract. J. Endocrin. 33:365, 1965.

179) NICOL, T., QUANTOCK, D. C. u. VERNON-ROBERTS, B.: The Effects of Steroid Hormones on Local and General Reticuloendothelial Activity: Relation of Steroid Structure to Function. Adv. exp. Med. Biol. 1:221, 1967.

180) NICOL, T., VERNON-ROBERTS, B. u. QUANTOCK, D. C.: The Influence of Various Hormones on the Reticuloendothelial System: Endocrine Control of Body Defence. J. Endocrin. 33:365, 1965.

181) NICOL, T., BILBEY, D. L. J.: The Effects of Various Steroids on the Phagocytic Activity of RES. In: Reticuloendothelial Structure and Function. Ed. J. H. Heller. London, Kings College, S. 301, 1960.

182) NICOL, T., VERNON-ROBERTS, B. u. QUANTOCK, D. C.: The Effect of Testosterone and Progesterone on the Response of the Reticuloendothelial System and Reproductive Tract to Oestrogen in the Male Mouse. J. Endocrin. 37: 17, 1967.

183) NIEDERER, W.: Immunoendocrinologie. Schweiz. med. Wschr. 104:841, 1974.

184) OBERDORFER, A., HERRMANN, K.: Zur Wirkung von Testosteronpropionat auf die Bildung präzipitierender Antkörper gegen Human-

Serumalbumin. Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem. 352 : 555-8, April 71.

185) OSOBA, D. , MILTER, J. F. A. P. : Evidence for a Humoral Thymus Factor Responsible for the Maturation of the Immunological Faculty. Nature (London) 199:653, 1963.

186) PANEK, R. : Untersuchungen über die Steigerung des strahlenschützenden Effekts der anablen Steroide. Strahlentherapie 143 : 559-69, Mai 72.

187) PATKOWSKI, J. : Effect of Drugs Influencing Metabolism on some Immunologic Reactions. Arch. Imm. Ther. Exp. 16:785, 1968.

188) PEARCE, C. W. , FOOT, N. H. , JORDAN, G. L. u. WANTZ, G. E. jr. : The Effect and Interrelation of Testosterone, Cortisone and Protein Nutrition on Wound Healing. Surg. Gynec. Obstet. 111:274, 1951.

189) PEARSON, C. M. : Development of Arthritis in the Rat Following Injection with Adjuvant. In: Mechanisms of Hypersensitivity. J. H. Shaffer, G. A. Lo-Grippo, M. W. Chase (Eds.) London, Churchill, S. 647, 1959.

190) PELCZARSKA, A. , GIEDANOWSKI, J. u. MICHALSKI , Z. : Studies on Hormonal Regulation of Graft Immunity. Arch. Imm. Ther. Exp. 16:644 1968.

191) PERSIKE, E. C. jr. : Thymus Involution in Young Albino Rat under Treatment with Testosterone Propionate (Androgen). Am. J. Physiol. 130:384, 1940.

192) PETER, H. H., CHOUROULINKOV, I., GUILLON, J. C., VENTURA, A. u. LENORMAND M.: The Influence of Castration and Oestradiol Treatment on Tumor Transplantation Immunity in Mice. Z. Krebsforsch. 74 : 207-18. 1970.

193) PETZOLD, H., WICHERT, P. V.: Die Wirkung von Sexualhormonen und hydrierten Mutterkornalkaloiden auf die Antigen-Antikörperreaktion. Allergie u. Asthma (1):20, 1959.

194) PIERCE, A. E., CHUBB, R. C. u. LONG, P. L.: The Significance of the Bursa of Fabricius in Relation to the Synthesis of 7 S and 19 S Immune Globulins and Specific Antibody Activity in the Fowl. Imm. 10:321, 1966.

195) PILIERO, S. I., MEDICI, P. T. u. HABER, C.: The Interrelationshipof the Endocrine and Erythropoetic System in the Rat with Special Reference to the Mechanism of Oestradiol and Testostene. Ann. N. Y. Acad. Sci. 149:336, 1968.

196) PIERPAOLI, W., SORKIN, E.: Effect of Gonadectomy on the Peripheral Lymphatic Tissue of Neonatally Thymectomized Mice. Br. J. exp. Path. 49:288, 1968.

197) PLAGGE, J. C.: Thymus Gland in Relation to the Sex Hormones and Reproductive Process in Albino Rat. J. Morph. 68:519, 1941.

198) POLAĆKOVÁ, M., VOJTIŠKOVA, A.: Reparatory Effect of Exogenous Testosterone on the Expression of Male Specific Antigen (MSA) in Neontally Orchidectomized Males and Failure to Induce MSA in Females Sub-

mitted to a Similar Testosterone Regimen. Folia Biol. (Praha), 19:281, 1973.

199) POPOV, A. P, RABKINA, A. E. : Mechanism of the Anabolic Effect of Nerobolil on Normal and Thyroidectomized Rats. Biull. Eksp. Biol. Med. 70: 99-103, Nov. 70.

200) POPP, L. : Immunologische Geschlechtsdifferenzen bei der Tuberkulose. Z. Immunitätsforsch. 142: 318-33, Nov. 71.

201) PORTUGAL, H. , LIMA, A. , OLIVIERA, A. , ROCHA, G. L. AMLAG, R. D. u. SILVA, C. : The Effect of Sex Steroids upon Granulation Tissue. Int. Arch. Allergy. 2:274, 1951.

202) PUGH, L. H. : Effect of Gonadal Hormones on Experimental Infection of Rats with Brucella Abortus. Proc. Soc. Exp. Biol. u. Med. , 68:591, 1948.

203) RAITH, L. , SEIFFERT, G. u. KARL, H. J. : Stoffwechsel von Testosteron und Androstendion in Leukozyten. MMW 116(22):1108, 1974.

204) RAITH, L. , KARL, H. J. : Enzymes of Androgen Metabolism in Human Leucocytes. Acta Endocrinol. (Suppl) (KBH) 173 : 137, 1973.

205) RAO, M. A. , MEYER, R. K. u. ASPINALL, R. L. : Effect of Dose and Time Administration of 19-Nortestosterone on the Differentiation of Lymphoid Tissue in the Bursa Fabricii of Chick Embryos. Endocrinology 70:159, 1962.

206) REINHARDT, W. O., WAINMAN, P.: Effect of Thyroidectomy, Castration and Replacement Therapy on Thymus, Lymph Nodes and Spleen in Male Rats. Proc. Soc. Exper. Biol. u. Med. 49:257, 1942.

207) REINHARDT, W. O.: Essays in Biology in Honor of Herbert M. Evans. Univ. California Press, Berkeley, 1943. S. 487.

208) RENZI, A. A.: Interaction of Methylandrostenolone and Adrenocortical Hormones. Proc. Soc. Exp. Biol. u. Med. 110: 259, 1962.

209) RHODES, K., SCOTT, A., MARHAM, L. u. MONK-JONES, M. E.: Immunological Sex Differences. A Study of Patients with Rheumatoid Arthritis, their Relatives, and Controls. Ann. Rheum. Dis. 28:104, 1969.

210) RICHTER, K., ALBRICH, W.: Influence of Testosteron Propionate on Capillary Permeability in Rabbit. Klin. Wschr. 31:857, 1953.

211) RIGBERG, S. V., BRODSKY, I.: Potential Roles of Androgens and the Anabolic Steroids in the Treatment of Cancer a Review. J. Med. (Westbury) 6 (3-4): 271-290, 1975.

212) ROBERTSON, W., SANBORN, E. C.: Hormonal Effects on Collagen Formation in Granulomas. Endocrinology 63:250, 1958.

213) ROSE, M. E., ORLANS, E.: Normal Immune Responses of Bursaless Chickens to Secundary Antigenic Stimulus. Nature 217:231, 1968.

214) ROWLEY, M. J., MAC KAY, I. R.: Reasurement of Antibody-producing Capacity in Man. Clin. Exp. Immunol. 5:407, 1969.

215) RUBENS-DUVAL, A., VILLIAUMEY, J.: Effect of Androgens on Granulation Tissue. Ann. Endocrin. (Paris) 23:648, 1962.

216) SÁNCHEZ-MEDAL, L.: Therapie hämatologischer Erkrankungen mit Androgenen. MMW 25:960, 1971.

217) SANCHEZ-MEDAL, L.: The Hemapoietic Actions of Androstenes. Prog. Hematol. 7:111, 1971.

218) SARRE, H.: Zur Pathogenese und Therapie des nephrotischen Syndroms. Dtsch. med. Wschr. 79:1713, 1954.

219) SATO, N., OTA, M. u. OBARA, K.: In Vitro Metabolism of 4-14C-Testosterone by Thymus of Male Rats of Various Ages. Experientia 26 : 100-1, 15. Jan. 70.

220) SIEGENTHALER, W.: Klinische Pathophysiologie. Georg Thieme Verl., Stuttgart, 2. Auflage, 1973, S. 452 f.

221) SCHWEIZER M.: Effect of Testosterone on Circulating Eosinophils in the Guinea Pig. Endocrinology 59:642, 1956.

222) SELYE, H.: General Adaptation Syndrom and Diseases of Adaptation. J. Clin. Endocrinol. 6:117, 1946.

223) SHAHIDI, N. T., DIAMOND, L. K.: Testosterone Induced Remission in Aplastic Anaemia of both Acquired and Congenital Type: Further Observation in 24 Cases. New. Eng. J. Med. 264:253, 1961.

224) SHASKAS, J. R., BOTTOMS, G. D. u. MORSE, E. V.: Intranuclear Binding of Hydrocortisone in Liver and Thymus Tissues. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 147: 232-8, Okt. 74.

225) SHERMAN, J. D., DAMESHEK, W.: "Wasting Disease" following Thymectomy in the Hamster. Nature (London) 197:469, 1963.

226) SHIP, A. G., EISLER, M., CHATTERTON, R. T., MURRAY, C. u. HELLMAN, L.: Effect of Androsterone on Skin Allograft Survival. Surgical Forum 17:482, 1966.

227) SLUYSER, M.: Interaction of Steroid Hormones with Histones In Vitro. Biochim. Biophys. Acta 182: 235-44, 1969.

228) SNELL, R. S., NICOL, T.: Effect of Testosterone and Androstene-3ß-17 α -Diol on the Activity of the Reticuloendothelial System. Nature 176:1405, 1956.

229) SNELL, G. D.: Histocompatibility Genes of the Mouse. I. Demonstration of Weak Histocompatibility Differences by Immunisation and Controlled Tumor Dosage. J. Nat. Cancer Inst. 20:787, 1958.

230) SNYDER, S. H., AXELROD, J.: Sex Differences and Hormonal Control of Histamin Methyltransferase Activity. Bioch. Biophys. Acta 111: 416, 1965.

231) SOBHON, P., JIRASATTHAM, C.: Effect of Sex Hormones on the Thymus and Lymphoid Tissue of Ovariectomized Rats. Acta Anat. (Basel) 89: 211-25, 1974.

232) SALOMON, B. : Unification of Foetal and Neonatal Immunology. Nature 227:895, 1970.

233) SPRUNT, D. H., Mc DEARMAN, S. : Studies on the Relationship of Sex Hormones to Infection. IV. A Study of the Dispersion or Concentration of India Ink in Skin by Certain Sex Hormones. Endocrinology 27:893, 1940.

234) STEGGLES, W. W., SPELSBERG, T. C., GLASSER, S. R. und O'MALLEY, B. W. : Soluble Complexes between Steroid Hormones and Target-Tissue Receptors Bind Specifically to Target-Tissue Chromatin. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 68, 1479-82, Juli 71.

235) STERN, K., DAVIDSOHN, J. : Effect of Estrogen and Cortison on Immune Hemoantibodies in Mice of Inbred Strains. J. immunol. 75: 479, 1955.

236) STRENG, C. B., NATHAN, P. : The Immune Response in Steroid Dificient Mice. Immunology 24:559, 1973.

237) SUGIMURA, M., HASHIMOTO, Y. u. YAMADA, J. : Morphology of Bursa of Fabricius in Bursectomized and Thymectomized Ducks. Japan, J. Vet. Res. 23 : 17-24, 1975.

238) SUNAGA, H., KOIDL, S. S. : Interaction of Calf Thymus Histones and DNA with Steroids. Steroids 9: 451, 1967.

239) SZENBERG, A. : Influence of Testosterone on the Primary Lymphoid Organs of the Chickens. Ciba Foundation Study Group Nr. 36, S. 42-52, 1970.

240) TARAKANOV E.I., KABOLOVA, Z.A.: Effect of Steroids of Anabolic Action on the Morphology of the Thymus. Arkh. Patol. 31: 51-4, 1969.

241) TAUBENHAUS, M., AMROMIN, G.O.: Influence of Steroid Hormones on Granulation Tissue. Endocrinol. 44:359, 1949.

242) TERRAGNA, A., MASSIMO, L., BRAITO, A. u. FREGONESE, B.: Influence of Adrenal Androgens and Protein-Anabolic Steroids on Neutropoiesis, Experimental Study. Minerva Med. 59: 5118-35, 1968.

243) TERRES, G., MORRISON, S.L. u. HABICHT, G.S.: A Quantitative Difference between the Immune Response of Male and Female Mice. Proc. Soc. Exp. Biol. u. Med. 127: 664, 1968.

244) TOLENTINO, P.: Anabolische Steroide und Immunität. MMW 25:953, 1971.

245) TOLENTINO, P.: Protein Anabolic Steroid Hormones nad Antibody Fomation. Ann. Paediat. 199:467, 1962.

246) THOMAS, R.M., DURAN-REYNALS, F.: The Degree of Despersion of the Bacillus as a Factor in Infection and Resistance in Experimental Tuberculosis. J. Exp. Med. 62:39, 1935.

247) THOMPSON, J.S., CRAWFORD, M.K., REILLY, R.W. u. SEVERSON, C.D.: The Effect of Estrogenic Hormones on Immune Responses in normal and irradiated Mice. J. Immunol. 98:331, 1967.

248) TORELLI, Q.: Das Verhalten der Agglutinine und der Opsonine bei kastrierten oder mit Hodenextrakten vorbehandelten Tieren. Zentralbl. ges. Inn. Med. 9:28, 1914.

249) TROWELL, O. A.: The Action of Cortison on Lymphocytes in Vitro. J. Physiol. 119:274, 1953.

250) UDUPA, K. B., REISSMANN, K. R.: Acceleration of Granulopoietic Recovery by Androgenic Steroids in Mice Made Neutropenic by Cytotoxic Drugs. Cancer Res. 34: 2517-20, Okt. 1974.

251) VANHA-PERTTULA, T. P. J.: Androgenic and Anabolic Hormones: A New Group of Substances Stimulating Endogenous Ascorbic Acid Synthesis in the Rat. Experientia XIX (8) :426, 1963.

252) VANHA-PERTTULA, T. P. J.: The Long-term Effect of some Androgenic and Anabolic Hormones on Circulating Eosinophils. Acta Endocrinol. 41:107, 1962.

253) VARENIUS, P., JONSSON, B., von REIS, G. u. SAHLGREN, E.: Tetanus Immunity in Testosterone Treated Rabbits. Acta Path. Microbiol. Scand. Suppl. 93:345, 1952.

254) VELLUZ, L., JÉQUIER, R.: Preventive Effect of Androstadienolone in Experimental Arthritis. Compt. rend. Acad. sc. 231:1266, 1950.

255) VOGEL, J. M., KIMBALL, H. R., WOLFF, S. M. u. PERRY, S.: Etiocholanolon in the Evaluation of Marrow Reserves in Patients

Receiving Cytotoxic Agents. Ann. intern. Med. 67:1226, 1967.

256) VOISIN, G. A.: Greffes tumorales et facilitation immunologique. Revue Critique. Rev. franc. Etud. clin. biol. 8 : 927, 1963.

257) VOJT'I'SKOV'A, M., POL'A'CHOV'A, M.: Testosterone- abolished Female Responsiveness to Syngeneic Male-Skin Grafts. Folia Biol. (Praha) 18 : 209-12, 1972.

258) WALLRAF, J.: Leifaden der Histologie des Menschen Urban + Schwarzenberg, München-Berlin-Wien, 8. Aufl., S. 89, 1972.

259) WARNER, N. L., UHR, J. W., THORBECKE, G. J. u. OVARY, Z.: Immunglobulins, Antibodies and the Bursa of Fabricius: Induction of Agammaglobulinaemia and the Loss of all Antibody-forming Capacity by Hormonal Bursectomy, J. Immunol. 103:1317, 1969.

260) WARNER, N. L., SZENBERG, A.: The Thymus in Immunbiology. R. A. Good + A. E. Gabrielsen (Ed.), Hoeber Med. Div., Harper + Row (Pub.) N. Y., Kap. 21:S. 376, 1964.

261) WASHBURN, T. C., MEDEARIS, D. N. u. CHILDS, B.: Sex Differences in Susceptibility to Infections. Pediatrics 35:57, 1965.

262) WASI, P., BLOCK, M.: The Histopathologic Study of the Development of the Irradiationinduced Leukemia in C 57 BL Mice and of its Inhibition by Testosterone. Cancer Res. 21:463, 1961.

263) WATSON, J. : The Effects of Hormones on Immunity (I). MSS Information Corporation 655 Madison Avenue, N. Y. 100 21, 1973. S. 103.

264) WEYRAUCH, H. : Kastration und Antikörperbildung. Z. Klin. Med. 101:524, 1925.

265) WEAVER, J. A. : Changes Induced in the Thymus and Lymph Nodes of the Rat by Administration of Cortison and Sex Hormones and by other Procedures. J. Path. Bact. 69:133, 1955.

266) WHEATER, D. W. , HURST, E. W. : The Effect of Sex on Bacterial Infections in Mice and on the Chemotherapy of one of them. J. Path. Bacteriol. 82:117, 1961.

267) WHITE, L. : Effects of Steroids on Aspects of the Metabolism and Functions of the Lymphocyte. A Hypothesis of the Cellular Mechanisms in Antibody Formation and Related Immune Phenomena. Ann. N. Y. Acad. Sci. 73: 79, 1958.

268) WILDE, J. , NAUMANN, G. : Die Bedeutung von Geschlecht und Körpergewicht für den Immunisierungseffekt. Z. Immun. -Forsch. 120: 326, 1960.

269) WILSON, J. A. , GLICK, B. : Temperature Control of Testosterone Propionate Solutions used for Reducing Embryonic Development of the Bursa of Fabricius. Poultry Sci. 45:892, 1966.

270) WINTER, C. A., HOLLINGS, H. L. u. STEBBING, R. B.: The Effect of Androgenic Hormones upon the Adrenal Atrophy produced by Cortisone Injections and upon the Antiimflammatory Action of Cortisone. Z. Rheumaforschung 25 (9): 408, 1966.

271) WIMER, B. M., SLOAN, M. M.: Remission of Felty's Syndrome with Long-Term Testosterone Therapy. Jama 223:,671-3, 5. Febr. 1973.

272) WRBA, H., QUERNER, H.: Beobachtungen über die Wirkung des androgenen Steroidhormones Dehydroisoandrosteron bei der weissen Ratte. Z. f. Krebsforschung 62: 383, 1958.

273) YAMADA, M., YASUE, S. u. MATSUMOTO, K.: Formation of 5-Reduced Products from Testosterone In Vitro by Germ Cells. Acta Endocrinol. (KBH) 71: 393-408, Okt. 1972.

274) YOTIS, W., FITZGERALD, T.: Responses of Staphylococci to Androgens. Appl. Microbiol. 16 (10): 1512, 1968.

275) ZACKHEIM, H. S.: Effect of Castration on the Induction of Epidermal Neoplasme in Male Mice by Topical Methylcholanthrene. J. Invest. Derm. 54:479, 1970.

276) ZEITLENOK, N. A., ROIHEL, V. M. u. GORBACHKOVA, E. A.: Effects of Testosterone Analogues on Interferon Formation, Induction of Antiviral Protein and Synthesis of Cell Protein in Tissue Culture. Nature 219:978, 1968.

277) ZIMMERMANN, W., BRÜHL, P.: Die Rolle der Steroidhormone im Infektionsablauf. Zschr. f. Hygiene 149:194, 1963.

278) ZUNKER, H.O., AZAR, H.A.: Survival of Skin Homografts in Adult Mice After Combined Thymektomy-Splenectomy and Steroid Therapy. Proc. Soc. Exp. Biol. + Med. 118:423, 1965.

Lebenslauf

Am 5. Januar 1951 wurde ich in Güntersdorf (Bayern) als Sohn des Kaufmannes Ernst Schrott und seiner Frau Anna (geb. Selhuber) geboren.

Von 1957 - 1962 besuchte ich dort die Volksschule. Anschliessend trat ich in das mathematisch-naturwissenschaftliche Josef-Hofmiller-Gymnasium in Freising ein, wo ich in der Oberstufe den naturwissenschaftlich-neusprachlichen Zweig belegte.

Das Abitur bestand ich 1972. Im Wintersemester 1972/73 begann ich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München Medizin zu studieren.
Im August 1974 bestand ich die Ärztliché Vorprüfung, nach zwei weiteren Semestern den ersten Teil und im August 1977 den zweiten Teil der Ärztlichen Prüfung.

Im Herbst 1978 legte ich die Staatsexamens-Prüfung ab.

München, November 1978

Schrott Ernst